Projet de décision d'homologation PRD2014-12

Halauxifène-méthyl

(also available in English)

Le 2 mai 2014

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2014-12F (publication imprimée)
H113-9/2014-12F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2014

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant l'halauxifène-méthyl 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que l'halauxifène-méthyl? 2
Considérations relatives à la santé 3
Considérations relatives à l'environnement 6
Considérations relatives à la valeur 7
Mesures de réduction des risques 7
Prochaines étapes 8
Autres renseignements 8
Évaluation scientifique 9
Halauxifène-méthyl 9
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 9
1.1 Description de la matière active 9
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et des préparations commerciales 9
1.3 Mode d'emploi 11
1.3.1 Herbicide GF-2685 11
1.3.2 Herbicide Paradigm 13
1.3.3 Herbicide Pixxaro A 14
1.4 Mode d'action 15
2.0 Méthodes d'analyse 16
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active 16
2.2 Méthode d'analyse des préparations commerciales 16
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 16
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 17
3.1 Résumé toxicologique 17
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 23
3.2 Détermination de la dose aiguë de référence 24
3.3 Détermination de la dose journalière admissible 24
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel 25
3.4.1 Critères d'effet toxicologique 25
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes 29
3.4.3 Évaluation de l'exposition et des risques connexes en milieu résidentiel 30
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments 31
3.5.1 Exposition par l'eau potable 31
3.5.2 Résidus dans les denrées alimentaires d'origine végétale ou animale 31
3.5.3 Évaluation des risques par l'alimentation 32
3.5.4 Exposition et risque globaux 33
3.5.5 Limites maximales de résidus 33
4.0 Effets sur l'environnement 33
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 33
4.2 Caractérisation des risques environnementaux 34
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres 35

5.0 Valeur 40
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 40
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables 40
5.1.1.2 Herbicide Paradigm 41
5.1.2 Mélanges en cuve d'herbicides 42
5.1.2.1 Herbicide GF-2685 42
5.1.2.2 Herbicide Paradigm 42
5.1.3 Résistance à l'entraînement par la pluie 43
5.2 Effets indésirables non liés à la sécurité 43
5.2.1 Herbicide GF-2685 43
5.2.2 Herbicide Paradigm 44
5.2.3 Herbicide Pixxaro A 45
5.2.4 Effets sur les cultures subséquentes 45
5.3 Examen des avantages 46
5.3.1 Répercussions sociales et économiques 46
5.3.2 Recensement des solutions de remplacement 46
5.3.3 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée 47
6.0 Politique s'appliquant aux produits antiparasitaires 47
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 47
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 48
7.0 Résumé 49
7.1 Santé et sécurité humaines 49
7.2 Risques pour l'environnement 50
7.3 Valeur 51
8.0 Décision d'homologation proposée 51
Liste des abréviations 53
Annexe I Tableaux et figures 57
Tableau 1a Analyse des résidus dans des matrices environnementales 57
Tableau 1b Analyse des résidus dans des matrices végétales et animales 57
Tableau 2 Profil de toxicité des préparations commerciales contenant de l'halauxifène-méthyl 58
Tableau 3 Profil de toxicité de l'halauxifène-méthyl technique et de l'halauxifène acide 60
Tableau 4 Profil de toxicité d'un métabolite déméthylé (X11449757) de l'halauxifène-méthyl technique 82
Tableau 5 Critères d'effet toxicologique déterminés aux fins de l'évaluation des risques pour la santé liés à l'halauxifène-méthyl 82
Tableau 6 Valeurs estimatives de l'exposition unitaire selon la PHED pour les personnes qui mélangent, chargent et appliquent les herbicides GF-2685, Paradigm ou Pixxaro A et ne portent qu'une seule couche de vêtements (et des gants à l'épreuve des produits chimiques dans le cas du mélange et du chargement) 83
Tableau 7 Évaluation des risques pour les personnes qui mélangent, chargent et appliquent les herbicides GF-2685, Paradigm ou Pixxaro A et ne portent qu'une seule couche de vêtements et des gants à l'épreuve des produits chimiques (les gants ne sont pas requis pour l'application) 84

Tableau 8 Valeurs estimatives de l'exposition post-application des travailleurs dans une zone traitée ainsi que des risques associés 85
Tableau 9 Principales données d'entrée pour le modèle des eaux souterraines et des eaux de surface aux fins de l'évaluation de niveau 1 des résidus de l'halauxifène-méthyl (halauxifène-méthyl et ses produits de transformation, le XDE-729 acide [X11393729] et le X11449757) dans des sources d'eau potable 85
Tableau 10 Concentrations estimées dans l'environnement des résidus combinés de l'halauxifène-méthyl dans des sources d'eau potable (évaluation de niveau 1)..... 86
Tableau 11a Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments..... 86
Tableau 11c Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments..... 91
Tableau 11d Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments..... 93
Tableau 11e Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments..... 95
Tableau 11f Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments..... 96
Tableau 12 Aperçu des données chimiques des résidus dans les aliments pour les études de métabolisme et l'évaluation des risques..... 96
Tableau 13 Devenir et comportement de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation dans l'environnement 97
Tableau 14 Toxicité de l'halauxifène-méthyl et de ses principaux produits de transformation pour les espèces terrestres non cibles..... 103
Tableau 15 Évaluation préliminaire et évaluation approfondie des risques de l'halauxifène-méthyl pour les espèces non ciblées autres que les oiseaux et les mammifères..... 106
Tableau 16 Évaluation du niveau de risque de l'halauxifène-méthyl pour les oiseaux et les mammifères 108
Tableau 17 Évaluation préalable et évaluation affinée des risques des produits de transformation de l'halauxifène-méthyl pour les espèces terrestres 108
Tableau 18 Toxicité de l'halauxifène-méthyl, de ses principaux produits de transformation et des préparations d'halauxifène-méthyl sur les espèces aquatiques non ciblées 109
Tableau 19 Évaluation préalable des risques associés à l'halauxifène-méthyl pour les espèces aquatiques 114
Tableau 20 Évaluation préalable des risques associés aux produits de transformation de l'halauxifène-méthyl pour les espèces aquatiques..... 114
Tableau 21 Évaluation préalable des risques associés au GF-2687, préparation contenant de l'halauxifène-méthyl et du florasulame, pour les espèces aquatiques 116
Tableau 22 Quotients de risque pour les organismes aquatiques déterminés pour la dérive de l'halauxifène-méthyl, de ses produits de transformation et du GF-2687 (préparation d'halauxifène-méthyl et de florasulame)..... 116
Tableau 23 Quotients de risque pour les organismes aquatiques déterminés pour le ruissellement de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation dans des plans d'eau d'une profondeur de 80 cm..... 117
Tableau 24a Allégations d'utilisation étayées pour l'herbicide GF-2685 117
Tableau 24b Allégations d'utilisation étayées pour l'herbicide Paradigm 119
Tableau 24c Allégations d'utilisation étayées pour l'herbicide Pixxaro A 120

Tableau 25 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de cette politique 122
Annexe II Renseignements supplémentaires relatifs aux limites maximales de résidus : situation internationale et incidences commerciales 125

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant l'halauxifène-méthyl

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation de l'herbicide technique XDE-729 Methyl (XDE-729 Methyl Technical Herbicide) et des préparations commerciales associées, les herbicides GF-2685 (GF-2685 Herbicide), Paradigm (Paradigm Herbicide) et Pixxaro A (Pixxaro A Herbicide), contenant la matière active de qualité technique halauxifène, présent sous forme d'ester méthylique, pour la suppression de mauvaises herbes à feuilles larges annuelles dans les cultures de céréales (blé de printemps, blé d'hiver, blé dur et orge de printemps). Dans le présent document de consultation, l'halauxifène, présent sous forme d'ester méthylique, est appelé halauxifène-méthyl.

L'herbicide GF-2685 contient de l'halauxifène-méthyl et un phytoprotecteur, le cloquintocet-mexyl; l'herbicide Paradigm contient de l'halauxifène-méthyl et du florasulame, et l'herbicide Pixxaro A, de l'halauxifène-méthyl, du fluroxypyr et du cloquintocet-mexyl.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine et l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que la section Évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de l'herbicide technique XDE-729 Methyl et des préparations commerciales dérivées, les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables liés à l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. D'après la Loi, les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit en question ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout

---

1 « Risques acceptables », tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur », telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à l'adresse santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de l'halauxifène-méthyl, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans le présent aperçu, veuillez consulter la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que l'halauxifène-méthyl?

L'halauxifène-méthyl est le premier herbicide d'une nouvelle catégorie d'herbicides chimiques parmi les auxines synthétiques, les arylpicolinates. Il appartient aux herbicides du groupe 4 selon la classification de la Weed Science Society of America (WSSA) et au groupe O selon la classification de l'Herbicide Resistance Action Committee (HRAC). L'halauxifène-méthyl a les mêmes effets qu'une dose élevée persistante d'auxine, une hormone naturelle d'origine végétale, causant une suractivation des gènes régulés spécifiquement par l'auxine, laquelle suractivation entraîne une perturbation de plusieurs processus de croissance chez les espèces végétales sensibles. Les tissus dans lesquels la division et la prolifération cellulaires sont actives sont particulièrement vulnérables.

---

3 « Énoncé de consultation », requis conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », requis conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de l'halauxifène-méthyl peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que les produits contenant de l'halauxifène-méthyl nuisent à votre santé s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi qui figure sur l'étiquette.

Il est possible d'être exposé à l'halauxifène-méthyl par l'alimentation (nourriture et eau) ou pendant la manipulation et l'application des préparations commerciales. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet nocif chez les animaux de laboratoire sont considérées comme acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsqu'un produit antiparasitaire est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur son étiquette.

L'halauxifène-méthyl est la matière active proposée aux fins de l'homologation. La plupart des données toxicologiques proviennent d'études menées avec sa forme acide, appelée halauxifène acide. Des données de transition acceptables ont été fournies, et l'halauxifène acide et a été considéré comme le composé qu'il convenait d'utiliser pour l'évaluation des risques.

Chez les animaux de laboratoire, la matière active de qualité technique, l'halauxifène-méthyl, a une toxicité aiguë très faible par les voies orale et cutanée. Elle n'a provoqué aucune irritation des yeux et de la peau, et n'a pas causé de réaction allergique cutanée. Par conséquent, aucun mot-indicateur de danger n'est exigé sur l'étiquette.

Les préparations commerciales associées (les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A) ont une toxicité aiguë très faible par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. L'herbicide Paradigm a causé une irritation minime des yeux et de la peau. L'herbicide Pixxaro A était modérément irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau. Les mots-indicateurs de danger « AVERTISSEMENT : IRRITANT POUR LES YEUX ET LA PEAU » doivent donc figurer sur l'étiquette. L'herbicide GF-2685 a provoqué une irritation oculaire minime, mais une irritation cutanée légère. Par conséquent, les mots-indicateurs de danger « ATTENTION : IRRITANT POUR LA PEAU » doivent figurer sur l'étiquette. Toutes les préparations commerciales ont causé une réaction allergique cutanée et, par conséquent, les mots-indicateurs de danger « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette de chaque produit.

Les études effectuées chez les animaux exposés à répétition à l'halauxifène-méthyl ont révélé des effets sur le foie et la glande thyroïde. Chez les animaux ayant reçu à répétition des doses d'halauxifène acide, des effets liés au traitement ont été observés sur les reins et la vessie.

L'halauxifène acide n'a pas provoqué de cancer chez les animaux et rien n'indiquait que l'halauxifène-méthyl ou l'halauxifène acide puissent causer des dommages au matériel génétique. Rien n'indiquait non plus que l'halauxifène acide aurait provoqué des lésions du système nerveux, et l'halauxifène-méthyl n'a pas affecté le système immunitaire. Aucun effet sur la capacité de reproduction des animaux n'a été décelé après un traitement par l'halauxifène acide.

Administrés à des femelles gravides, l'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide ont causé des résorptions chez le rat à des doses qui étaient toxiques pour la mère, ce qui indique que les petits ne semblent pas plus sensibles à cette substance que les rats adultes. Cependant, chez le lapin, des pertes fœtales sont survenues à une dose jugée très légèrement toxique pour la mère.

L'évaluation des risques protège la santé humaine contre les effets de l'halauxifène-méthyl et de l'halauxifène acide en garantissant que le degré d'exposition humaine est bien inférieur à la dose la plus faible ayant produit ces effets dans les essais sur les animaux.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques associés à la consommation d'aliments et d'eau potable ne sont pas préoccupants pour la santé.

D'après les valeurs estimatives de la quantité globale ingérée (nourriture et eau potable), la population générale et tous les sous-groupes de la population seront vraisemblablement exposés à moins de 1 % de la dose journalière admissible. Selon ces valeurs estimatives, les risques associés à l'exposition chronique à l'halauxifène-méthyl par l'alimentation ne sont préoccupants pour la santé d'aucun sous-groupe de la population.

Comme l'halauxifène-méthyl n'est pas cancérogène, il n'est pas nécessaire d'évaluer le risque de cancer associé à l'exposition chronique par l'alimentation.

Aucune évaluation de l'exposition aiguë par l'alimentation n'a été menée, car aucune dose aiguë de référence n'a été établie.

Conformément à la *Loi sur les aliments et drogues*, il est interdit de vendre des aliments falsifiés, c'est-à-dire des aliments qui contiennent des résidus de pesticide en concentration supérieure à la limite maximale de résidus (LMR) établie. Les LMR des pesticides sont établies aux fins de l'application de la *Loi sur les aliments et drogues* dans le cadre de l'évaluation des données scientifiques exigée par la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant un résidu de pesticide en concentration ne dépassant pas la LMR établie ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

Les essais sur les résidus menés dans l'ensemble des États-Unis et du Canada dans lesquels l'halauxifène-méthyl a été appliqué sur des cultures de blé (variétés de blé de printemps et de blé d'hiver) et d'orge sont acceptables. Pour connaître les LMR de cette matière active, veuillez consulter la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Les préparations commerciales contiennent, outre de l'halauxifène-méthyl, du fluroxypyr ou du florasulame, et/ou un phytoprotecteur, le cloquintocet-mexyl. Le fluroxypyr, le florasulame et le cloquintocet-mexyl sont déjà homologués pour l'application par traitement foliaire au Canada sur le blé et l'orge.

Risques professionnels associés à la manipulation des herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants si les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A sont utilisés conformément au mode d'emploi proposé qui figurera sur l'étiquette, lequel comprendra des mesures de protection.

Les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui mélangent, chargent ou appliquent les herbicides GF-2685, Paradigm ou Pixxaro A, ainsi que les travailleurs agricoles qui pénètrent dans un champ fraîchement traité, peuvent entrer en contact direct avec des résidus d'halauxifène-méthyl par la peau ou par inhalation de brume de pulvérisation. Par conséquent, l'étiquette indiquera que toute personne qui mélange, charge ou applique les herbicides Pixxaro A, Paradigm ou GF-2685 doit porter une chemise à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures et des gants à l'épreuve des produits chimiques (le port des gants n'est pas requis pendant l'application). Toute personne qui mélange ou charge l'herbicide Pixxaro A doit également porter un dispositif de protection oculaire. L'étiquette mentionnera également que les travailleurs doivent attendre 12 heures après l'application avant de pénétrer dans un champ traité. Compte tenu de ces énoncés qui doivent figurer sur l'étiquette, ainsi que du nombre d'applications et des durées prévues d'exposition des travailleurs et des personnes qui manipulent le produit, les risques pour ces personnes ne devraient pas être préoccupants.

Outre l'halauxifène-méthyl, l'herbicide Paradigm contient du florasulame et l'herbicide Pixxaro A, du fluroxypyr. Un phytoprotecteur, le cloquintocet-mexyl, fait partie de la composition des herbicides GF-2685 et Pixxaro A. Le florasulame, le fluroxypyr et le cloquintocet-mexyl sont homologués pour l'application sur le blé et l'orge. Les mises en garde exigées en vue d'atténuer les risques découlant d'une exposition à l'halauxifène-méthyl sont suffisantes pour les préparations contenant ces matières actives et ce phytoprotecteur. Il ne sera plus question du florasulame, de fluroxypyr et du cloquintocet-mexyl dans le reste du document.

L'exposition des non-utilisateurs devrait être largement inférieure à celle des travailleurs et elle est considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé des non-utilisateurs ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque de l'halauxifène-méthyl est introduit dans l'environnement?

L'halauxifène-méthyl peut poser un risque pour les plantes terrestres et les plantes vasculaires aquatiques non ciblées. Par conséquent, des énoncés doivent figurer sur l'étiquette des produits pour informer les utilisateurs des risques possibles ainsi que des zones tampons requises pendant l'application.

L'halauxifène-méthyl est introduit dans l'environnement lorsqu'il est appliqué sur certaines cultures de céréales pour supprimer des mauvaises herbes à feuilles larges. Il peut se dégrader en présence d'eau (hydrolyse) ou de microbes du sol, et il est peu probable qu'il persiste dans un milieu terrestre. D'après les propriétés de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation, le XDE-729 acide (X11393729) et le X11449757, une certaine mobilité dans le sol est possible. Dans les études au champ, la majeure partie de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation a été récupérée dans les 30 premiers centimètres de la couche supérieure du sol. Selon les données issues d'une modélisation prudente, les quantités d'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation qui pourraient atteindre les eaux souterraines sont très faibles. En milieu aquatique, l'halauxifène-méthyl se dégrade rapidement sous l'action de la lumière solaire, des microbes et de l'eau (hydrolyse). Il ne devrait pas gagner les sédiments dans une grande mesure, ni s'accumuler dans les organismes aquatiques. Il ne devrait pas être présent dans l'atmosphère.

Utilisé suivant le mode d'emploi figurant sur l'étiquette, l'halauxifène-méthyl devrait poser un risque négligeable pour les lombrics, les abeilles, les oiseaux, les petits mammifères, les invertébrés aquatiques, les amphibiens, les algues et les poissons. Il pourrait poser un risque pour les plantes terrestres et les plantes aquatiques non ciblées. Il est possible d'atténuer les risques pour les plantes terrestres et les plantes aquatiques non ciblées à l'aide d'énoncés sur l'étiquette et de zones tampons visant à protéger les habitats terrestres et aquatiques sensibles. Des énoncés visant à informer les utilisateurs des risques associés à l'utilisation du produit doivent figurer sur l'étiquette.

La préparation commerciale herbicide Paradigm contient les matières actives halauxifène-méthyl et florasulame. Le florasulame et son principal produit de transformation dans le sol, le 5-hydroxy-XDE-570, présentent un potentiel de lessivage. Le 5-hydroxy-XDE-570 peut également persister jusqu'à la saison de végétation suivante. Des énoncés visant à informer les utilisateurs des risques de lessivage et de persistance du produit doivent figurer sur l'étiquette de l'herbicide Paradigm.

La préparation commerciale herbicide Pixxaro A contient des distillats de pétrole aromatiques qui sont toxiques pour les organismes aquatiques. Des énoncés visant à informer les utilisateurs des risques associés à l'utilisation du produit doivent figurer sur l'étiquette de l'herbicide Pixxaro A.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur des herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A?

L'halauxifène-méthyl est un herbicide de postlevée pouvant être utilisé à différentes doses d'application pour cibler certaines mauvaises herbes.

Lorsque mélangés en cuve avec les divers herbicides énumérés sur leur étiquette, les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A suppriment d'importantes mauvaises herbes à feuilles larges et peuvent permettre aux producteurs agricoles de lutter à la fois contre les mauvaises herbes à feuilles larges et contre les graminées nuisibles en un seul traitement appliqué sur le blé de printemps, le blé d'hiver, le blé dur et l'orge. En raison de sa faible activité résiduelle après une application postlevée, l'halauxifène-méthyl facilite la rotation des cultures, un grand nombre de végétaux pouvant être semés 10 mois après l'application de l'une ou l'autre des trois préparations commerciales.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées qui devraient figurer sur l'étiquette des herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Étant donné le risque de contact direct avec l'halauxifène-méthyl par voie cutanée ou par inhalation de brume de pulvérisation, tout utilisateur qui mélange, charge ou applique les herbicides Pixxaro A, Paradigm ou GF-2685 doit porter une chemise à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures et des gants à l'épreuve des produits chimiques (le port des gants n'est pas nécessaire pendant l'application). Toute personne qui mélange ou charge l'herbicide Pixxaro A doit, en plus, porter un dispositif de protection oculaire. De plus, les énoncés habituels de protection contre la dérive de pulvérisation pendant l'application ont été ajoutés sur l'étiquette.

Environnement

L'halauxifène-méthyl pourrait poser un risque pour les plantes terrestres et les plantes aquatiques non ciblées. L'utilisation des préparations commerciales herbicides Paradigm, qui contient de l'halauxifène-méthyl et du florasulame, et Pixxaro A, qui contient de l'halauxifène-méthyl et du fluroxypyr sous forme d'ester de méthylheptyle, pourrait également poser un risque pour ces

plantes. Les étiquettes doivent comporter des énoncés et préciser les zones tampons visant à protéger les habitats terrestres et aquatiques sensibles.

Pour atténuer l'exposition possible à l'halauxifène-méthyl par la dérive de pulvérisation, il faut respecter des zones tampons de 1 à 100 mètres pour protéger les habitats terrestres sensibles, et de 1 à 10 mètres, pour protéger les habitats aquatiques sensibles, selon la préparation commerciale et la méthode d'application utilisée. Les zones tampons à respecter doivent figurer sur l'étiquette des produits.

Des énoncés visant à informer les utilisateurs des risques de lessivage du florasulame et de son principal produit de transformation dans le sol (5-hydroxy-XDE-570), ainsi que de la possibilité d'une persistance du produit de transformation (5-hydroxy-XDE-570), doivent figurer sur l'étiquette de l'herbicide Paradigm.

Des énoncés visant à informer les utilisateurs des risques pour les organismes aquatiques liés à la présence de distillats de pétrole aromatiques dans la préparation commerciale doivent figurer sur l'étiquette de l'herbicide Pixxaro A.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision définitive au sujet de l'homologation de l'halauxifène-méthyl, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du document. Veuillez prendre note que pour respecter les obligations du Canada en matière de commerce international, l'ARLA tiendra également une consultation internationale sur les limites maximales de résidus (LMR) proposées au moyen du système de notification de l'Organisation mondiale du commerce. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

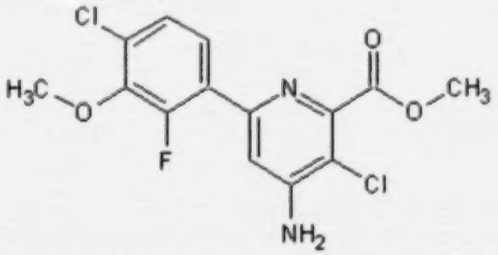
Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de l'halauxifène-méthyl, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Halauxifène-méthyl

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active	Halauxifène-méthyl
Fonction	Herbicide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-méthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-méthoxyphényl)-2-pyridinecarboxylate de méthyle
Numéro CAS	943831-98-9
Formule moléculaire	$C_{14}H_{11}Cl_2FN_2O_3$
Masse moléculaire	347,17 g/mole
Formule développée	
Pureté de la matière active	92,0 % (sous forme de groupement halauxifène)

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et des préparations commerciales

Produit technique : herbicide technique XDE-729 Methyl

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre blanc cassé
Odeur	Sucrée
Point de fusion (intervalle)	145,50 °C
Point (ou intervalle) d'ébullition	Se décompose avant d'atteindre le point d'ébullition
Masse volumique	1,5 g/cm^3
Pression de vapeur à 20 °C	5,9 × 10^{-9} Pa
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	1,2 × 10^{-11} atm•m^3/mole à 20 °C

Propriété	Résultat	
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	Milieu	λ max (nm)
	neutre	212, 249
	acide	215, 256
	basique	212, 247
Solubilité dans l'eau à 20 °C	pH	Solubilité (mg/L)
	Eau purifiée	1,83
	5	1,66
	7	1,67
	9	1,69
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	Solvant	Solubilité (g/L)
	Méthanol	38,1
	Acétone	> 250
	Xylène	9,13
	1,2-dichloroéthane	65,9
	Acétate d'éthyle	129
	n-heptane	0,0361
	n-octanol	9,83
Coefficient de partage *n*-octanol:eau (K_{oe}) à 20 °C	pH	log K_{oe}
	5	3,75
	7	3,76
	9	3,92
Constante de dissociation (pK_a)	2,84 ± 0,04 (pour la base conjuguée)	
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant deux semaines à 20 °C et à 54 °C en présence de métaux et d'ions métalliques : cuivre, laiton, acier inoxydable 304, acier inoxydable 316, aluminium, chlorure de cuivre(I), chlorure de nickel(II) et chlorure de fer(III).	

Préparations commerciales : herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A

Propriété	GF-2685	Paradigm	Pixxaro A
Couleur	Havane	Havane	Jaune
Odeur	Odeur de moisi	Faible	
État physique	Solide	Solide	Liquide
Type de préparation	Granulés mouillables	Granulés hydrodispersibles	Concentré émulsifiable
Teneur garantie	10 % d'halauxifène (présent sous forme d'ester méthylique)	20 % d'halauxifène (présent sous forme d'ester méthylique), 20 % de florasulame	16,25 g/L d'halauxifène (présent sous forme d'ester méthylique), 250 g/L de fluroxypyr (présent sous forme d'ester de 1-méthylheptyle)

Propriété	GF-2685	Paradigm	Pixxaro A
Description du contenant	Contenant en polyéthylène haute densité (PEHD) d'une capacité de 1 kg à une capacité pouvant servir au stockage en vrac	Contenant en polyéthylène haute densité (PEHD) d'une capacité de 1 kg à une capacité pouvant servir au stockage en vrac	Contenant en PEHD d'une capacité de 1 L à une capacité pouvant servir au stockage en vrac
Masse volumique	0,57 g/mL	0,59 g/mL	1,025 g/mL
pH en dispersion aqueuse à 1 %	5,80	5,62	4,95
Pouvoir oxydant ou réducteur	N'est pas un agent oxydant ni un agent réducteur		
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant un an, dans les conditions ambiantes d'un entrepôt, en contenants de PEHD	Stable pendant un an, dans les conditions ambiantes d'un entrepôt, en flacons de PEHD et en sachets laminés constitués d'une feuille métallique	Données à venir
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour l'emballage commercial pendant un an		Données à venir
Explosibilité	Non considéré comme explosif lors d'un impact ou lorsqu'exposé à la chaleur		

1.3 Mode d'emploi

1.3.1 Herbicide GF-2685

L'herbicide GF-2685, qui contient 100 grammes d'halauxifène-méthyl par kilogramme de produit, est un herbicide de postlevée destiné à supprimer ou à réprimer certaines mauvaises herbes à feuilles larges annuelles lorsqu'appliqué sur des cultures de blé de printemps, de blé dur, de blé d'hiver et d'orge de printemps depuis le stade de 1 feuille jusqu'au stade précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille (sauf dans le cas du blé d'hiver, auquel il peut être appliqué depuis le stade des 3 feuilles jusqu'au stade précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille), dans les Prairies, la région de la rivière de la Paix en Colombie-Britannique et l'Est du Canada (tableau 1.3.1.1). Il peut être appliqué une fois l'an à une dose de 2,5 à 10 g d'équivalent acide (e.a.)/ha, à l'aide de matériel d'application aérienne. Il doit être appliqué en postlevée sur les espèces de mauvaises herbes ciblées. L'herbicide GF-2685 contient du cloquintocet-mexyl (un phytoprotecteur) et de l'halauxifène-méthyl selon un ratio de 1:1.

Tableau 1.3.1.1 Allégations d'efficacité de l'herbicide GF-2685 contre des mauvaises herbes (lorsqu'appliqué en postlevée sur des cultures de blé de printemps, de blé dur, de blé d'hiver et d'orge)

Dose d'application de l'herbicide GF-2685	Dose d'application de l'adjuvant Turbocharge	Mauvaises herbes supprimées*
Halauxifène-méthyl à 2,5 g e.a./ha	0,5 % v/v (0,5 L par 100 L de volume de pulvérisation)	• Gaillet gratteron (stade des 1 à 9 verticilles) • Chénopode blanc (stade des 1 à 8 feuilles) • Ortie royale (répression; stade des 1 à 8 feuilles) • Lin, ressemis spontanés (jusqu'à une hauteur de 15 cm) • Amarante à racine rouge (répression; stade des 1 à 8 feuilles)
Halauxifène-méthyl à 5,0 g e.a./ha	0,5 % v/v (0,5 L par 100 L de volume de pulvérisation)	• Gaillet gratteron (stade des 1 à 9 verticilles) • Chénopode blanc (stade des 1 à 8 feuilles) • Stellaire moyenne (stade des 1 à 8 feuilles) • Lin, ressemis spontanés (jusqu'à une hauteur de 15 cm) • Ortie royale (stade des 1 à 8 feuilles) • Amarante à racine rouge (stade des 1 à 8 feuilles) • Renouée liseron (répression; stade des 1 à 8 feuilles) • Kochia à balais** (répression)
Halauxifène-méthyl à 10,0 g e.a./ha	0,5 % v/v (0,5 L par 100 L de volume de pulvérisation)	• Gaillet gratteron (stade des 1 à 9 verticilles) • Chénopode blanc (stade des 1 à 8 feuilles) • Stellaire moyenne (stade des 1 à 8 feuilles) • Lin, ressemis spontanés (jusqu'à une hauteur de 15 cm) • Ortie royale (stade des 1 à 8 feuilles) • Amarante à racine rouge (stade des 1 à 8 feuilles) • Renouée liseron (stade des 1 à 6 feuilles) • Kochia à balais** (répression)

* Comprend les biotypes résistants aux herbicides du groupe 2.

** Pour les infestations légères à modérées (jusqu'à 150 plantes/m^2; jusqu'à une hauteur de 15 cm).

1.3.2 Herbicide Paradigm

L'herbicide Paradigm, qui contient 200 g d'halauxifène-méthyl et 200 g de florasulame par kilogramme de produit, est un herbicide de postlevée destiné à supprimer ou à réprimer certaines mauvaises herbes à feuilles larges annuelles ou vivaces lorsqu'appliqué sur des cultures de blé de printemps, de blé dur, de blé d'hiver et d'orge de printemps depuis le stade de 1 feuille jusqu'au stade précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille (sauf dans le cas du blé d'hiver, sur lequel il peut être appliqué depuis le stade des 3 feuilles jusqu'au stade précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille), dans les Prairies, la région de la rivière de la Paix en Colombie-Britannique et l'Est du Canada (tableau 1.3.1.1). Il peut être appliqué une fois l'an, à une dose de 10 g e.a./ha (5,0 g e.a./ha d'halauxifène-méthyl + 5,0 g m.a./ha de florasulame), à l'aide de matériel d'application au sol uniquement. Il doit être appliqué en postlevée sur les espèces de mauvaises herbes ciblées.

Tableau 1.3.2.1 Allégations d'efficacité de l'herbicide Paradigm contre des mauvaises herbes (lorsqu'appliqué en postlevée sur des cultures de blé de printemps, de blé dur, de blé d'hiver et d'orge)

Dose d'application de l'herbicide Paradigm 25 g de produit/ha	Dose d'application de l'adjuvant Turbocharge	Mauvaises herbes supprimées
Halauxifène-méthyl à 5,0 g e.a./ha + florasulame à 5,0 g m.a./ha	0,5 % v/v (0,5 L par 100 L de volume de pulvérisation)	**Suppression** • Renouée liseron (stade des 1 à 8 feuilles) • Ressemis spontanés de canola (stade des 1 à 8 feuilles)** • Stellaire moyenne (stade des 1 à 8 feuilles)*** • Gaillet gratteron (stade des 1 à 9 verticilles)*** • Lin, ressemis spontanés (jusqu'à une hauteur de 15 cm) • Chénopode blanc (stade des 1 à 8 feuilles)*** • Moutarde des champs (stade des 1 à 8 feuilles)**** • Amarante à racine rouge (stade des 1 à 8 feuilles) • Bourse-à-pasteur (stade des 1 à 8 feuilles)**** • Renouées (renouée scabre, renouée persicaire; stade des 1 à 8 feuilles) • Tabouret des champs (stade des 1 à 8 feuilles)****

Dose d'application de l'herbicide Paradigm 25 g de produit/ha	Dose d'application de l'adjuvant Turbocharge	Mauvaises herbes supprimées
		Répression • Ortie royale (stade des 1 à 8 feuilles)*** • Kochia à balais* • Laiteron potager (stade des 1 à 8 feuilles)**** • Laiteron des champs (stade des 1 à 8 feuilles)****

* Pour les infestations légères à modérées (jusqu'à 150 plantes/m^2; jusqu'à une hauteur de 15 cm); comprend les biotypes résistants aux herbicides du groupe 2.
** Ne supprime pas les ressemis spontanés de canola tolérant les imidazolinones (variétés Clearfield).
*** Comprend les biotypes résistants aux herbicides du groupe 2.
**** Les résultats sont les meilleurs lorsque l'herbicide est appliqué sur les mauvaises herbes en pleine croissance, au stade des 1 à 4 feuilles (plantule).

1.3.3 Herbicide Pixxaro A

L'herbicide Pixxaro A, contenant 16,25 g d'halauxifène-méthyl et 250 g de fluroxypyr par kg de produit, est un herbicide de postlevée destiné à supprimer ou à réprimer certaines mauvaises herbes à feuilles larges annuelles lorsqu'appliqué sur des cultures de blé de printemps, de blé dur, de blé d'hiver et d'orge de printemps depuis le stade de 1 feuille jusqu'au stade précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille (sauf dans le cas du blé d'hiver, auquel il peut être appliqué depuis le stade des 3 feuilles jusqu'au stade précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille), dans les Prairies, la région de la rivière de la Paix en Colombie-Britannique et l'Est du Canada (tableau 1.3.3.1). Il peut être appliqué une fois l'an, à une dose de 82,0 g e.a./ha (5,0 g e.a./ha d'halauxifène-méthyl + 77,0 g e.a./ha de fluroxypyr), à l'aide d'équipement d'application au sol ou par voie aérienne. Il doit être appliqué en postlevée sur les espèces de mauvaises herbes ciblées. Il contient du cloquintocet-mexyl (un phytoprotecteur) et de l'halauxifène-méthyl selon un ratio de 1:1.

Tableau 1.3.3.1 Allégations d'efficacité de l'herbicide Pixxaro A contre des mauvaises herbes (lorsqu'appliqué en postlevée sur des cultures de blé de printemps, de blé dur, de blé d'hiver et d'orge)

Dose d'application de l'herbicide Pixxaro A (308 mL de produit/ha)	Dose d'application de l'adjuvant Turbocharge	Mauvaises herbes supprimées*
Halauxifène-méthyl à 5,0 g e.a./ha + fluroxypyr à 77,0 g e.a./ha	0,5 % v/v (0,5 L par 100 L de volume de pulvérisation)	Suppression • Renouée liseron (stade des 1 à 8 feuilles) • Stellaire moyenne (stade des 1 à 8 feuilles) • Gaillet gratteron (stade des 1 à 9 verticilles) • Lin, ressemis spontanés (jusqu'à une hauteur de 15 cm) • Ortie royale (stade des 1 à 8 feuilles) • Kochia à balais (jusqu'à une hauteur de 15 cm) • Chénopode blanc (stade des 1 à 8 feuilles) • Amarante à racine rouge (stade des 1 à 8 feuilles) **Répression** • Moutarde des champs (stade des 1 à 4 feuilles, jusqu'à une hauteur de 10 cm)

* Comprend les biotypes résistants aux herbicides du groupe 2.

1.4 Mode d'action

L'halauxifène-méthyl est le premier herbicide d'une nouvelle catégorie d'herbicides chimiques parmi les auxines synthétiques, les arylpicolinates. Il appartient aux herbicides du groupe 4 selon la classification de la Weed Science Society of America et au groupe O selon la classification de l'Herbicide Resistance Action Committee. L'halauxifène-méthyl est un herbicide systémique qui peut être absorbé par les feuilles, les pousses et les racines des plantes. Une fois absorbé, il est transporté par voie symplastique dans l'ensemble de la plante et s'accumule dans les tissus méristématiques. L'halauxifène-méthyl a les mêmes effets qu'une dose élevée persistante d'auxine, une hormone naturelle d'origine végétale, causant une suractivation des gènes régulés spécifiquement par l'auxine, laquelle suractivation entraîne une perturbation de plusieurs processus de croissance chez les espèces végétales sensibles. Les tissus dans lesquels la division et la prolifération cellulaires sont actives sont particulièrement vulnérables.

L'halauxifène-méthyl cause les symptômes suivants : interruption de la croissance, torsion des tiges et des pétioles (épinastie), malformation des feuilles (nervures parallèles, feuilles en forme de lanière ou de coupe), chlorose, renflement, épaississement ou fendillement des tiges, formation de cals et croissance réduite des racines.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes présentées pour l'analyse de la matière active et des impuretés dans le produit de qualité technique ont été validées et jugées acceptables.

2.2 Méthode d'analyse des préparations commerciales

Les méthodes présentées pour l'analyse de la matière active dans les préparations commerciales ont été validées et jugées acceptables comme méthodes d'analyse réglementaires.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Des méthodes faisant appel à la chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPLHP-SM/SM) ont été mises au point et proposées aux fins de la production de données et de l'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de sélectivité, d'exactitude et de précision à la limite de quantification de chacune des méthodes. Les taux de récupération obtenus dans les compartiments environnementaux sont acceptables (70 % à 120 %).

Des méthodes faisant appel à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPL-SM/SM) ont été mises au point et proposées aux fins de la production de données et de l'application de la loi pour l'analyse des résidus dans des matrices végétales et animales. Les méthodes d'analyse dans les matrices végétales satisfont aux exigences en matière de spécificité, d'exactitude et de précision à la limite de quantification de chacune des méthodes. Les taux de récupération obtenus dans les matrices végétales sont acceptables (70 % à 120 %). La méthode réglementaire d'analyse proposée pour l'analyse dans des matrices végétales a été validée par un laboratoire indépendant. L'efficacité de la méthode d'extraction a été évaluée à l'aide d'échantillons des végétaux (qui ont été radiomarqués) utilisés dans les études de métabolisme réalisées avec la méthode d'analyse réglementaire et a été jugée satisfaisante.

La méthode proposée pour le dosage des résidus dans les matrices animales a été adéquatement validée pour l'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide. Cependant, la méthode n'a pas été adéquatement validée aux fins de l'application de la loi et de l'évaluation de l'exposition par l'alimentation en ce qui concerne le métabolite X11449757, l'un des résidus définis dans les matrices d'animaux d'élevage. Par conséquent, il n'existe actuellement aucune méthode réglementaire d'analyse dans les matrices animales. Aucune méthode réglementaire d'analyse dans les denrées comestibles issues d'animaux d'élevage n'est nécessaire, car aucune limite

maximale de résidus (LMR) n'a été établie étant donné le faible potentiel de transfert des résidus vers ces matrices. Cependant, si des LMR étaient nécessaires pour des denrées issues d'animaux d'élevage advenant une demande d'extension du profil d'emploi, une méthode d'analyse réglementaire satisfaisante pour le métabolite X11449757 ainsi qu'une validation acceptable de la méthode d'analyse réglementaire par un laboratoire indépendant seraient nécessaires.

Pour voir un résumé des méthodes d'analyse des résidus, veuillez consulter les tableaux 1a et 1b de l'annexe I.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique

D'après un grand nombre de données toxicocinétiques obtenues chez des animaux de laboratoire, l'halauxifène-méthyl est rapidement et presque complètement hydrolysé in vivo en sa forme acide. Les deux formes ont été évaluées sur le plan de la toxicité associée à une exposition aiguë et à une exposition de courte durée, ainsi que sur le plan du potentiel mutagène et de la toxicité pour le développement chez les rongeurs et chez les non-rongeurs. Les études métaboliques et toxicocinétiques (chez les mammifères), les études de toxicité pour la reproduction (chez le rat) ainsi que les études de toxicité chronique et d'oncogénicité (chez le rat et la souris) ont été réalisées avec la forme acide.

Des études de transition de grande qualité ont été fournies. Ces études comprenaient des données toxicocinétiques complémentaires obtenues chez la souris, le rat et le chien révélant une transformation quasi totale de l'halauxifène-méthyl en sa forme acide, ci-après appelée halauxifène acide. L'halauxifène acide a été considéré comme le composé à employer pour l'évaluation des risques dans le cas des voies d'exposition dans lesquelles la transformation en halauxifène acide a été rapide.

L'ARLA a effectué un examen approfondi de la base de données toxicologiques élaborée pour l'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide. Elle estime que la base de données, formée par l'ensemble des études de toxicité requises pour l'évaluation du danger, est complète. Les études ont été réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et à des protocoles d'essai reconnus à l'échelle internationale. Les données sont de grande qualité sur le plan scientifique, et la base de données est jugée adéquate pour définir la plupart des effets toxiques pouvant découler de l'exposition à l'halauxifène-méthyl.

Des études du métabolisme de l'halauxifène-méthyl et de l'halauxifène acide menées par voie orale en administrations uniques ou répétées chez le rat ont révélé que les deux formes sont rapidement et fortement absorbées. Des résultats similaires ont été obtenus chez le chien après une administration unique d'halauxifène acide par voie orale. La radioactivité plasmatique maximale totale a été atteinte dans les 30 minutes suivant l'administration chez le rat, et dans les 60 minutes suivant l'administration, chez le chien. La distribution de l'halauxifène-méthyl et de l'halauxifène acide dans l'organisme était faible. La plupart des tissus ne contenaient que de très faibles concentrations des deux substances. Chez le rat, 168 heures après l'exposition

(administrations uniques, répétées ou par voie IV), les concentrations tissulaires allaient de non quantifiables à 0,3 % de la dose administrée (DA) pour les deux formes. L'analyse des échantillons de sang prélevés chez les rats ayant reçu de l'halauxifène-méthyl radiomarqué a révélé que le sang contenait principalement de l'halauxifène acide, ce qui révèle une hydrolyse rapide de l'ester in vivo. Chez les rats ayant reçu de l'halauxifène acide radiomarqué, le produit a été éliminé rapidement du plasma pendant la phase alpha, ou demi-vie de distribution ($t_{1/2\alpha}$ = 0,5 à 4,3 heures), puis moins rapidement dans la phase bêta, ou demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$ = 5 à 9 heures). À la dose élevée d'halauxifène acide, l'aire sous la courbe (ASC) plasmatique était 2,0 à 2,6 fois supérieure à ce à quoi on se serait attendu si elle avait été proportionnelle à la dose. L'aspect non linéaire de l'ASC concorde avec la phase alpha plus longue observée chez les animaux ayant reçu la dose élevée ainsi qu'avec une saturation de l'élimination. D'autres analyses toxicocinétiques menées dans le cadre des études de toxicité à court terme ont confirmé les résultats obtenus dans les études de métabolisme, bien que, dans certains cas, de très faibles concentrations d'halauxifène-méthyl aient été décelées dans le sang et/ou l'urine. Chez les animaux ayant reçu l'une ou l'autre forme d'halauxifène-méthyl, le principal composant radiomarqué présent dans l'urine ainsi que dans des extraits de matières fécales était l'halauxifène acide. Les métabolites secondaires des deux substances d'essai étaient un conjugué acyl-glucuronide de la forme acide du composé d'origine ainsi qu'une forme *O*-déméthylée de l'acide et les conjugués sulfate et glucuronide correspondants.

L'analyse toxicocinétique d'une étude de 90 jours réalisée par voie orale chez le rat avec l'halauxifène-méthyl a révélé, aux doses élevées, la présence d'un autre métabolite, une forme *O*-déméthylée du conjugué glucuronide de l'halauxifène-méthyl. La voie métabolique avancée pour expliquer la présence de ce métabolite est la suivante : l'halauxifène-méthyl *O*-déméthylé se formerait directement à partir de l'halauxifène-méthyl et seraitconjugué au glucuronide. Seules des quantités infimes d'halauxifène-méthyl *O*-déméthylé et de son conjugué sulfate ont été détectées.

Chez le chien, l'halauxifène acide a été le principal composant décelé dans le plasma et l'urine; il était également présent dans les matières fécales en concentrations comparables ou supérieures à celles des autres métabolites trouvés. Chez la souris et le rat, l'halauxifène acide a été peu métabolisé et a été rapidement éliminé dans l'urine. La dose absorbée, administrée par voie orale, a été excrétée dans l'urine (68 % à 92 % de la DA), principalement dans les 24 heures suivant l'administration. Un plus faible pourcentage (11 % à 29 % de la DA) de la dose administrée par voie orale a été éliminé dans les matières fécales. Les quantités éliminées et les taux d'élimination dans l'urine et les matières fécales après l'administration unique d'une dose faible d'halauxifène-méthyl par voie orale chez le rat étaient comparables à ceux obtenus après l'administration d'halauxifène acide dans les mêmes conditions. La radioactivité mesurée dans les globules rouges était moindre que dans le plasma. Chez le chien, l'élimination de la radioactivité présente dans le sang suivait également une courbe biphasique ($t_{1/2\alpha}$ = 1 heure; $t_{1/2\beta}$ = 9 à 12 heures) et, d'après l'ASC, la clairance était plus lente chez le chien que chez le rat, ce qui concorde avec une saturation de l'élimination rénale. Le principal composé radiomarqué décelé dans le plasma et l'urine était l'halauxifène acide, ce qui correspond aux données obtenues chez le rat. L'excrétion urinaire de l'acide représentait 78 % de la DA, et l'excrétion fécale, 2 % à 5 % de la DA. Chez le chien, les principaux métabolites décelés dans l'urine, les

matières fécales et le plasma étaient l'halauxifène acide *O*-déméthylé et ses conjugués sulfate et glucose, l'halauxifène acide hydroxylé et un conjugué acyl-glucuronide de l'halauxifène acide.

Des données toxicocinétiques issues d'études menées sur des souris exposées à répétition à l'halauxifène acide révèlent une relation linéaire avec la dose. Par contre, chez des rats exposés à des doses plus élevées d'halauxifène-méthyl et d'halauxifène acide, les courbes cinétiques étaient sublinéaires, ce qui semble indiquer une saturation de l'élimination après une exposition répétée de courte durée. Dans une étude de toxicité chronique et d'oncogénicité combinée de deux ans menée chez le rat avec l'halauxifène acide, les courbes cinétiques obtenues étaient linéaires. Des différences sexuelles aux phases I et II du métabolisme observées chez le rat après un traitement de 90 jours par l'halauxifène-méthyl pourraient indiquer que le métabolisme est plus efficace chez les femelles. Chez le chien, l'exposition à des doses élevées d'halauxifène acide était invariablement associée à une saturation de l'élimination.

Chez le rat, l'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide avaient une toxicité aiguë très faible par les voies orale et cutanée. Une demande d'exemption concernant l'étude de toxicité aiguë par inhalation a été acceptée en raison de difficultés techniques empêchant la génération de l'atmosphère d'essai (particules de grandes dimensions et obstruction du générateur d'aérosols). Les deux composés ont provoqué une irritation minime ou nulle des yeux et de la peau chez le lapin, et n'ont pas causé de sensibilisation cutanée chez la souris. Les préparations commerciales associées, les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A, avaient une toxicité aiguë très faible par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. L'herbicide Paradigm a causé une irritation minime des yeux et de la peau. L'herbicide Pixxaro A était modérément irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau. L'herbicide GF-2685 a occasionné une irritation oculaire minime et une irritation cutanée légère. Toutes les préparations commerciales étaient des sensibilisants cutanés.

Après une exposition de 28 jours à l'halauxifène acide par voie cutanée, aucune toxicité cutanée ou générale liée au traitement n'a été observée à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./jour chez le rat. Une demande d'exemption concernant l'étude de toxicité de l'halauxifène-méthyl par voie cutanée de 28 jours a été acceptée, car les animaux auraient été principalement exposés à l'halauxifène acide.

Une demande d'exemption concernant l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat a été acceptée en raison de la faible volatilité de l'halauxifène-méthyl ainsi que des difficultés techniques empêchant la génération de l'atmosphère d'essai (particules d'aérosols de grandes dimensions, obstruction du générateur d'aérosols, fluctuation des concentrations et/ou distribution inefficace de la substance d'essai.

Après avoir été exposées à l'halauxifène acide à répétition par voie orale sur une courte période, des souris mâles ont présenté des effets liés au traitement : lésions histopathologiques au niveau des reins, de la vessie et/ou du foie à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./jour. À part une diminution des concentrations sériques d'alanine aminotransférase après 28 jours, aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les souris femelles. Chez le rat, les principaux organes atteints (organes cibles) après une exposition répétée à l'halauxifène-méthyl par voie orale sur une courte

période étaient le foie et la glande thyroïde. Les effets sur le foie liés au traitement consistaient en une augmentation du poids de l'organe, une hypertrophie hépatocellulaire, une vacuolisation hépatocytaire et une augmentation du nombre de figures mitotiques dans les hépatocytes. Une augmentation du taux de cholestérol, liée au traitement, a aussi été observée. Le principal organe cible de l'halauxifène acide était le rein. La toxicité rénale liée au traitement se manifestait par une nécrose, une augmentation du nombre de figures mitotiques, une hypertrophie et/ou une vacuolisation des cellules épithéliales du tube collecteur ainsi qu'une dilatation et une dégénérescence des tubules.

Chez des chiens exposés à l'halauxifène acide à répétition par voie orale, les reins et les organes hématopoïétiques étaient les principales cibles du composant. Les effets sur les reins liés au traitement consistaient en une dégénérescence et une régénération de l'épithélium des tubules rénaux et des tubes collecteurs, ainsi que par une glomérulosclérose. Dans les études de toxicité de 28 jours et de 90 jours, des doses plus élevées ont provoqué une diminution du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Dans une étude d'oncogénicité par l'alimentation de 78 semaines chez la souris menée avec l'halauxifène acide, les effets liés au traitement comprenaient, chez les mâles, une inflammation et la formation de calculs microscopiques dans la vessie, et, chez les femelles, un ralentissement de la prise de poids et une hypertrophie accrue des cellules intercalaires du rein. Aucun signe d'oncogénicité n'a été décelé.

Dans une étude de toxicité chronique et d'oncogénicité combinée par l'alimentation (voie orale) de deux ans chez le rat menée avec l'halauxifène acide, une hyperplasie de l'épithélium du bassinet du rein, liée au traitement, a été observée chez les femelles. À des doses plus élevées, des effets toxiques plus marqués au niveau rénal ont été relevés chez les deux sexes : hypertrophie, vacuolisation, nécrose et augmentation du nombre de figures mitotiques dans l'épithélium du tube collecteur. Les mâles présentaient également des effets liés au traitement au niveau du rein (formation de calculs dans le bassinet du rein, dégénérescence et régénération de l'épithélium des tubules rénaux) et de la vessie (hyperplasie de l'épithélium de transition, inflammation de la sous-muqueuse et formation de calculs microscopiques). Aucun signe d'oncogénicité n'a été décelé.

Les études de toxicité à long terme menées chez la souris et le rat ont révélé une augmentation du nombre de lésions histologiques au niveau du rein après une exposition à des doses faibles, ainsi qu'une augmentation de la mortalité due à des lésions rénales après une exposition à la dose maximale d'essai. Ces observations semblent indiquer que l'effet est lié à la durée de l'exposition à l'halauxifène acide chez les deux espèces.

L'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide ne se sont pas révélés génotoxiques dans une série usuelle d'essais in vitro et in vivo. Des études de génotoxicité menées avec le X11449757 (une forme déméthylée de l'halauxifène acide), un métabolite principal dans les matrices animales et un produit de transformation dans le sol, indiquent qu'il n'est pas génotoxique pour les bactéries, les cellules d'ovaire de hamster chinois et les lymphocytes humains.

Dans des études de détermination des doses et de toxicité pour la reproduction sur deux générations menées chez le rat avec l'halauxifène acide, les effets liés au traitement observés chez les animaux de la génération parentale étaient des signes de toxicité rénale (hypertrophie et hyperplasie des cellules épithéliales du tube collecteur, hyperplasie de l'épithélium du bassinet, augmentation du nombre de figures mitotiques de l'épithélium du tube collecteur) chez les deux sexes, ainsi que des signes cliniques, un ralentissement de la prise de poids et une diminution de la consommation alimentaire à la fin de la gestation et au début de la lactation chez les femelles. Aucun effet lié au traitement n'a été constaté sur la reproduction ou les petits.

Dans une étude de toxicité pour le développement par l'alimentation menée chez le rat avec l'halauxifène-méthyl, les effets liés au traitement étaient, chez la mère, un ralentissement de la prise de poids, une diminution de la consommation alimentaire et, au niveau du foie, une augmentation du poids de l'organe, une modification de l'homogénéité cytoplasmique des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires, ainsi qu'une vacuolisation hépatocytaire concordant avec une stéatose. Aucun signe de toxicité pour le développement n'a été décelé. Les données toxicocinétiques issues de l'étude de détermination des doses menées avec l'halauxifène-méthyl ont révélé que l'halauxifène acide est le principal analyte décelé dans les échantillons de sang des mères et des fœtus. Chez le fœtus, les concentrations sanguines de l'acide représentaient environ 69 % des concentrations mesurées chez la mère. Dans une étude de toxicité pour le développement par l'alimentation menée chez le rat avec l'halauxifène acide, les effets liés au traitement observés chez la mère consistaient en une mortalité en fin de gestation, des signes cliniques, une perte de poids corporel, un ralentissement de la prise de poids, une diminution de la consommation alimentaire et un utérus gravide de plus petit poids. Sur le plan du développement, le traitement a eu les incidences suivantes : des fœtus de plus petit poids, une légère augmentation de la fréquence des résorptions fœtales et des pertes post-implantatoires, ainsi qu'une augmentation de la fréquence des retards d'ossification des corps vertébraux thoraciques à une dose causant une toxicité maternelle.

Dans une étude de toxicité pour le développement par l'alimentation menée chez le lapin avec l'halauxifène-méthyl, des effets liés au traitement ont été observés au niveau hépatique chez les mères : augmentation du poids du foie, hypertrophie accompagnée d'une modification des propriétés tinctoriales (éosinophilie cytoplasmique accrue) des hépatocytes périportaux, d'une augmentation du nombre de figures mitotiques dans les hépatocytes et d'une modification de l'homogénéité cytoplasmique des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires. Les effets hépatiques chez la mère ne sont pas jugés nocifs, mais sont néanmoins liés au traitement et dénotent une toxicité maternelle négligeable. Une légère augmentation de la fréquence des résorptions et des pertes post-implantatoires a été observée aux doses intermédiaires et élevées, laquelle a été considérée comme liée au traitement, malgré l'absence de relation dose-réponse et d'incidence sur le nombre moyen de fœtus vivants par mère. Selon les données toxicocinétiques, l'halauxifène acide est le seul analyte présent chez les mères et les fœtus. Les concentrations sanguines se sont révélées proportionnelles jusqu'à la dose la plus élevée chez les mères, et inférieures aux valeurs proportionnelles à la dose entre les doses intermédiaires et élevées chez les fœtus. Les concentrations sanguines chez les fœtus représentant en moyenne 27 % et 6 % de la concentration sanguine chez les mères aux doses intermédiaires et élevées, absence d'une relation dose-réponse n'est pas surprenante. Dans une étude de toxicité pour le développement

par l'alimentation menée chez le lapin avec l'halauxifène acide, un ralentissement de la prise de poids lié au traitement et une diminution de la consommation alimentaire ont été observés chez les mères, tandis qu'aucun effet lié au traitement n'a été constaté sur le plan du développement. Après une exposition par voie générale à l'halauxifène acide, les concentrations plasmatiques chez les fœtus étaient environ trois fois plus faibles que chez les mères, ce qui concorde avec une diminution possible de l'absorption chez le fœtus.

Dans des études de neurotoxicité par exposition aiguë ou subchronique menées chez le rat avec l'halauxifène acide, une diminution du poids corporel, un ralentissement de la prise de poids et/ou une diminution de la consommation alimentaire étaient les effets liés au traitement observés chez les mâles. Aucun effet lié au traitement n'a été constaté chez les rats femelles. Aucun effet neurotoxique lié au traitement n'a été constaté dans les deux études de neurotoxicité.

Une étude d'immunotoxicité par l'alimentation de 28 jours menée chez le rat avec l'halauxifène-méthyl n'a révélé aucun effet lié au traitement autre qu'une diminution du poids absolu du thymus. Aucun signe d'effet immunotoxique n'a été constaté sur la réponse immunitaire humorale dépendante des lymphocytes T.

Des études toxicocinétiques menées chez le rat ont révélé que les animaux ayant reçu de l'halauxifène-méthyl par voie orale sont principalement exposés à l'halauxifène acide lors de l'exposition systémique post-hépatique, et que les concentrations sanguines et plasmatiques d'halauxifène acide sont similaires, sur le plan quantitatif, après l'administration par voie orale de doses équivalentes d'halauxifène-méthyl et d'halauxifène acide. L'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide ont été jugés équivalents sur le plan toxicologique quant à la toxicité aiguë et à la génotoxicité. Cependant, des études de toxicité par expositions répétées de 28 et de 90 jours menées chez le rat ont permis de déterminer différents organes cibles et doses sans effet nocif observé (DSENO); les DSENO établies pour l'halauxifène-méthyl étaient plus faibles que celles établies pour l'halauxifène acide. Les organes cibles de l'halauxifène-méthyl étaient le foie et la glande thyroïde, tandis que chez les animaux exposés à répétition à l'halauxifène acide, les effets liés au traitement se sont produits au niveau du rein et de la vessie. Des études sur le mode d'action de l'halauxifène-méthyl indiquent que les effets sur le foie liés au traitement chez le rat sont médiés par l'activation du récepteur des hydrocarbures aryliques (AhR). Plusieurs études sur le mode d'action ont été présentées pour évaluer les événements clés médiés par l'AhR, notamment l'exposition hépatique pré-systémique à l'halauxifène-méthyl, l'activation de l'AhR par l'induction de CYP1A1 et la prolifération des hépatocytes, ainsi que l'hydrolyse in vivo et in vitro de l'halauxifène-méthyl en halauxifène acide. Les études fournies sur le mode d'action ont révélé l'existence d'un seuil auquel les événements clés se déclenchent, seuil qui était de 52 mg/kg p.c./jour dans l'étude de 90 jours; les effets étaient réversibles. Des études in vitro sur l'expression des gènes CYP1A1 et CYP1A2 dans des hépatocytes humains et murins (souris et rat) en cultures primaires semblent indiquer que le rat pourrait être plus sensible à l'activation de l'AhR induite par l'halauxifène-méthyl que l'humain. Selon les données sur l'hydrolyse in vitro, le foie humain pourrait hydrolyser l'halauxifène-méthyl plus rapidement que celui des rongeurs. La modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie prédit que les ASC (sur 24 heures) de l'halauxifène-méthyl dans le foie et le sang seront similaires, et que les concentrations maximales chez l'humain et le rat seront comparables. D'une manière générale, le mode d'action

chez l'animal a été accepté et, d'après les données disponibles, le rat pourrait être plus sensible que l'humain au mode d'action médié par l'AhR. Ensemble, les données complémentaires révèlent que l'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide ne causent pas d'effet nocif jusqu'à la DSENO déterminée pour les effets hépatiques et qu'un mode d'action médié par l'AhR est à l'origine des effets de l'halauxifène-méthyl sur le foie. Par conséquent, les études menées avec l'halauxifène acide ont été jugées acceptables pour l'évaluation de l'halauxifène-méthyl dans le cas des voies d'exposition dans lesquelles la transformation en halauxifène acide a été rapide. Aux fins de l'évaluation des risques, les données d'études réalisées avec l'halauxifène acide ont été employées pour l'établissement de critères d'effet dans les scénarios où aucune exposition à l'halauxifène-méthyl n'était attendue.

Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec l'halauxifène-méthyl, l'halauxifène acide, le métabolite déméthylé et les préparations commerciales associées à l'halauxifène-méthyl sont présentés aux tableaux 2, 3 et 4 de l'annexe I. Pour de plus amples renseignements sur les critères d'effet toxicologique sélectionnés aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine, veuillez consulter le tableau 5 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à un produit antiparasitaire, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Pour de plus amples renseignements concernant la déclaration d'incidents, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada. Une recherche d'incidents pouvant être survenus en lien avec l'halauxifène-méthyl a été menée. Tout autre renseignement présenté par le demandeur au cours du processus d'évaluation a été pris en considération. En date du 3 février 2014, aucun incident concernant la santé lié à l'halauxifène-méthyl n'avait été signalé à l'ARLA.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou provenir de produits utilisés à l'intérieur ou aux alentours des habitations ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets à seuil afin de tenir compte du degré d'exhaustivité des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que de la toxicité possible en période prénatale et postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données toxicologiques relativement à la toxicité pour les nourrissons et les enfants, les données disponibles concernant l'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide étaient nombreuses. La base de données contient toutes les études requises, notamment des études de toxicité pour le développement menées chez le rat et le lapin avec l'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide, ainsi qu'une étude de toxicité pour la reproduction réalisée chez le rat avec l'halauxifène acide. Un grand nombre d'études toxicocinétiques

indiquent en outre que c'est à l'halauxifène acide que l'organisme est exposé (exposition systémique) in vivo après l'administration de la molécule d'essai.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale, l'étude de toxicité pour la reproduction portant sur deux générations n'a révélé aucun signe de sensibilité chez les jeunes animaux. Aucun effet lié au traitement n'a été constaté chez les descendants. Une diminution du poids des fœtus ainsi qu'une augmentation de la fréquence des résorptions et pertes post-implantatoires et des anomalies squelettiques ont été observées dans l'étude de toxicité pour le développement menée chez le rat avec l'halauxifène acide. Cependant, ces effets ont été constatés en présence d'une toxicité maternelle. Dans l'étude de toxicité pour le développement menée chez le lapin avec l'halauxifène-méthyl, une légère augmentation de la fréquence d'un effet grave, les résorptions fœtales et les pertes post-implantatoires, a été observée concurremment avec des effets hépatiques chez la mère. En général, l'augmentation du poids du foie, de l'hypertrophie des hépatocytes périportaux et du nombre de figures mitotiques dans les hépatocytes ainsi que la modification de l'homogénéité du cytoplasme ne sont pas considérées comme des effets hépatiques nocifs chez l'animal adulte. Ces effets ont néanmoins été constatés chez les femelles gravides, et les données sont insuffisantes pour déterminer si les effets hépatiques liés au traitement chez la mère peuvent avoir des incidences sur les jeunes en développement, compte tenu du mode d'action impliquant l'AhR. Par conséquent, ces effets histologiques ont été jugés représentatifs d'une toxicité maternelle minime. Cependant, le niveau préoccupant associé à cet effet grave est réduit étant donné qu'aucune relation dose-réponse n'a été dégagée, que l'effet n'a pas été constaté dans l'étude de détermination des doses malgré l'administration de doses beaucoup plus élevées (38 fois) et que l'effet n'a eu aucune incidence sur le nombre moyen de fœtus vivants par mère.

Étant donné la présence d'une toxicité maternelle à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) pour le développement, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 3 aux fins de l'évaluation des risques à l'aide de l'étude de toxicité pour le développement menée chez le rat ou le lapin avec l'halauxifène acide et l'halauxifène-méthyl. Dans tous les autres scénarios, le facteur prescrit par la Loi a été ramené à 1, car il ne restait aucune incertitude quant à l'exhaustivité des données ou à la toxicité possible pour les nourrissons et les enfants.

3.2 Détermination de la dose aiguë de référence

La dose aiguë de référence n'a pu être établie, car aucun critère d'effet préoccupant n'a été dégagé de la base de données toxicologiques.

3.3 Détermination de la dose journalière admissible

Pour l'estimation du risque associé à des expositions répétées par l'alimentation, la DSENO de 17 mg/kg p.c./jour de l'étude de toxicité d'un an menée chez le chien et la DSENO de 20 mg/kg p.c./jour des études combinées de toxicité chronique et d'oncogénicité de deux ans menées chez le rat, obtenues avec l'halauxifène acide, ont été retenues comme critères d'effet conjoints déterminants. À la DMENO de 90 mg/kg p.c./jour chez le chien et à celle de 102 mg/kg p.c./jour

chez le rat, des modifications histologiques liées au traitement ont été observées au niveau rénal chez les femelles. Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme il a été mentionné à la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1. Le facteur global d'évaluation (FG) est donc de 100.

La dose journalière admissible (DJA) est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{20 \text{ mg/kg p.c./jour}}{100} = 0{,}2 \text{ mg/kg p.c./jour d'halauxifène-méthyl (acide)}$$

Évaluation du risque de cancer

Comme il n'y a aucun signe de cancérogénicité, il n'est pas nécessaire d'évaluer le risque de cancer.

3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel

L'exposition professionnelle à l'halauxifène-méthyl est courte et se produit essentiellement par voie cutanée et par inhalation.

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

Exposition par voie cutanée, de durée courte à intermédiaire

Selon les renseignements disponibles, l'halauxifène acide est la substance à laquelle l'humain serait exposé par voie cutanée. Par conséquent, les données sur l'halauxifène acide ont été utilisées pour l'évaluation des risques associés à une exposition professionnelle par voie cutanée.

Pour l'évaluation des risques associés à une exposition cutanée de durée courte à intermédiaire chez l'adulte, une étude de toxicité par voie orale a dû être utilisée en remplacement de l'étude de toxicité par voie cutanée à court terme, car cette dernière ne fournissait aucune donnée sur le critère d'effet préoccupant. La DSENO de 140 mg/kg p.c./jour établie dans l'étude de toxicité pour le développement menée chez le rat avec l'halauxifène acide a été retenue. À une dose de 526 mg/kg p.c./jour, le traitement a eu les effets suivants : des fœtus de plus petit poids, une légère augmentation de la fréquence des résorptions fœtales et des pertes post-implantatoires et une augmentation de la fréquence des retards d'ossification des corps vertébraux thoraciques en présence d'une toxicité maternelle.

La marge d'exposition (ME) cible pour ce critère d'effet est de 300. Des facteurs de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique. Les préoccupations concernant ce critère d'effet, mentionnées à la section 3.1.1 intitulée Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, visent également les travailleurs. C'est pourquoi un

facteur additionnel de 3 a été appliqué dans l'évaluation des risques pour protéger les sous-populations sensibles telles que les enfants à naître.

On considère que le choix de ce critère d'effet et de cette ME permet de protéger toutes les populations, y compris les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses exposées.

Exposition par inhalation de durée courte à intermédiaire

Il n'existe aucune donnée indiquant à quelle substance (halauxifène-méthyl ou halauxifène acide), l'humain serait exposé par inhalation. Par conséquent, l'halauxifène-méthyl a été choisi pour l'évaluation des risques associés à une exposition professionnelle par inhalation.

Pour l'évaluation des risques associés à une exposition par inhalation de durée courte à intermédiaire chez l'adulte, il a fallu employer une étude de toxicité par voie orale en remplacement de l'étude de toxicité par inhalation de courte durée, qui était manquante. L'étude de toxicité pour le développement menée chez le lapin avec l'halauxifène-méthyl a été retenue. À une dose de 19 mg/kg p.c./jour, une augmentation de la fréquence des résorptions fœtales et des pertes post-implantatoires a été observée. La DSENO était de 6 mg/kg p.c./jour

La ME cible pour ce critère d'effet est de 300. Des facteurs de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique. Les préoccupations concernant ce critère d'effet, mentionnées à la section 3.1.1 intitulée Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, visent également les travailleurs. C'est pourquoi un facteur additionnel de 3 a été appliqué dans l'évaluation des risques pour protéger les sous-populations sensibles telles que les enfants à naître.

On considère que le choix de ce critère d'effet et de cette ME permet de protéger toutes les populations, y compris les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses exposées.

3.4.1.1 Absorption cutanée

À l'appui de l'homologation des herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A, le demandeur a présenté une étude in vivo d'absorption cutanée menée chez le rat ainsi qu'une étude in vitro d'absorption cutanée menée sur des échantillons de peau de rat et d'humain. Ensemble, ces études constituent les éléments du « principe des trois études ». Les études de pénétration cutanée fournies à l'appui de l'homologation de l'halauxifène-méthyl sont de bonne qualité et le principe des trois études a été employé pour établir la valeur d'absorption cutanée.

Dans l'étude in vivo d'absorption cutanée, quatre rats Wistar mâles/groupe expérimental ont été exposés pendant 10 heures par voie cutanée au [^{14}C]-halauxifène-méthyl sous forme de concentré émulsifiable, à trois concentrations : 7,5 g e.a./ha (concentré), environ 0,15 g e.a./ha (dilution 1, représentative d'une dose d'application sur le terrain) et environ 0,025 g e.a./ha (dilution 2, représentative d'une autre dose d'application sur le terrain). Chacune des trois concentrations de la substance d'essai (en volume de 100 µL) a été appliquée sur une surface cutanée rasée de 10 cm^2, représentant les doses nominales de 75, 1,5 et 0,25 µg/cm^2 de peau,

respectivement. Après l'exposition, la substance d'essai a été éliminée par rinçage et la peau a été délaminée 20 fois à l'aide de ruban adhésif (pour retirer la couche cornée). À chaque concentration, l'essai prenait fin 24, 48, 72, 144 (concentré uniquement) ou 192 (dilutions représentatives des doses d'application sur le terrain) heures après l'exposition, selon le groupe.

Dans l'étude in vitro d'absorption cutanée, des membranes de peau d'humain et de rat ont été également exposées aux mêmes conditions que dans l'étude in vivo (mêmes durées d'exposition, même type de préparation et mêmes concentrations nominales). Après une exposition de 10 heures, les échantillons de peau ont été rincés, puis mis de côté 14 heures (pour permettre l'absorption de toute substance résiduelle). Au cours de l'étude, des échantillons de liquide récepteur ont été prélevés aux intervalles suivants après l'application de la dose : 0 à 1 heure, 1 à 2 heures, puis toutes les 2 heures jusqu'à 24 heures. Vingt-quatre heures après l'application, le site d'application a été rincé une autre fois. La cellule à diffusion a été démontée, les compartiments récepteur et donneur ont été lavés deux fois, et chaque membrane cutanée a été délaminée à l'aide de ruban adhésif au plus 15 à 20 fois.

Dans les deux études, la radioactivité dans les matrices a été mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (CSL). Les valeurs d'absorption cutanée déterminées dans l'étude in vivo englobaient le pourcentage de la dose absorbée et de la dose récupérée dans les résidus liés à la peau, car la dose n'avait pas été complètement absorbée à la fin de l'étude. Dans l'étude in vitro, les valeurs d'absorption cutanée ont été calculées en additionnant la dose absorbable et la dose potentiellement absorbable.

Après une exposition de 10 heures, les valeurs moyennes d'absorption cutanée (exprimées en pourcentage) déterminées dans l'étude in vivo sont les suivantes :

Dose réelle	**75 µg/cm^2**	**1,5 µg/cm^2**	**0,25 µg/cm^2**
% d'absorption cutanée au moment du sacrifice (24 heures après l'exposition)	9,85 ± 2,60	15,65 ± 6,67	23,25 ± 3,86
% d'absorption cutanée au moment du sacrifice (48 heures après l'exposition)	9,87 ± 3,86	17,19 ± 2,81	29,13 ± 10,71
% d'absorption cutanée au moment du sacrifice (96 heures après l'exposition)	9,26 ± 2,87	24,22 ± 0,94	21,95 ± 4,29
% d'absorption cutanée au moment du sacrifice (144/192 heures après l'exposition)	14,51 ± 4,95	18,39 ± 2,06	30,45 ± 3,21

% d'absorption cutanée = % du composé radiomarqué récupéré dans l'urine, les matières fécales, les eaux de rinçage de la cage, le sang, l'échantillon témoin de peau, le tube digestif, la carcasse, les bandes de ruban adhésif (couche cornée) et la peau délaminée.

Quatorze heures après une exposition de 10 heures, les valeurs moyennes d'absorption cutanée (exprimées en pourcentage) déterminées dans l'étude in vitro sont les suivantes :

Dose réelle (µg/cm²)	**77,6 (rat) 77,3 (humain)**	**1,50 (rat) 1,51 (humain)**	**0,26 (rat) 0,25 (humain)**
% d'absorption* – peau humaine	0,9	15,5	27,9
% d'absorption* – peau de rat	5,0	42,5	45,9

* % d'absorption = % du composé radiomarqué récupéré dans le liquide récepteur, l'eau de lavage du compartiment récepteur, la membrane cutanée et toutes les bandes de ruban adhésif (couche cornée).

Le recours à la méthode d'évaluation de l'absorption cutanée par trois études a été envisagé. Pour pouvoir utiliser la méthode, le rapport des facteurs d'absorption cutanée in vitro sur ceux in vivo chez l'animal doit être proche de 1, valeur qui indique qu'une étude in vitro menée chez l'humain dans les mêmes conditions que l'étude in vitro chez l'animal devrait donner un bon indice de prédiction de l'absorption cutanée chez l'humain. De plus, l'utilité des données d'absorption cutanée dépendra toujours de la validité et de l'applicabilité du plan expérimental, ainsi que du respect des « normes minimales » mentionnées dans l'exposé de position du groupe de travail technique sur l'absorption cutanée de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) concernant l'utilisation des données d'absorption cutanée in vitro dans l'évaluation des risques.

La plupart des normes minimales énumérées dans l'ébauche de l'exposé de position de 2008 ont été respectées pour l'emploi de la méthode d'évaluation de l'absorption cutanée par trois études. Cependant, l'étude in vitro comporte une limite importante : toutes les membranes de peau ont été prélevées sur le même rat. Par conséquent, les valeurs d'absorption cutanée in vitro chez le rat ne rendent pas compte de la variabilité intraspécifique des membranes cutanées de rat, ce qui réduit la validité et la fiabilité des résultats de l'étude in vitro. De plus, les doses réelles utilisées dans l'étude in vitro étaient 9 % à 24 % plus élevées que la dose cible, ce qui fait que les doses réelles sont légèrement plus élevées que celles appliquées dans l'étude in vivo.

Voici un tableau comparatif des rapports d'absorption cutanée issus des données des études in vitro et in vivo (exposition de 10 heures, sacrifice 24 heures après l'exposition) menées chez le rat :

Dose réelle (µg/cm²)	**Rat in vitro**	**Rat in vivo**	**Rapport : rat in vitro/rat in vivo**
77 (in vitro)/75 (in vivo)	5,0	9,9	0,5
1,5 (in vitro et in vivo)	42,5	15,7	2,7
0,26 (in vitro)/0,25 (in vivo)	45,9	23,3	2,0

Comme l'indique le tableau ci-dessus, les rapports d'absorption cutanée chez le rat in vitro et chez le rat in vivo varient de 0,5 à 2,7 selon la concentration (dose réelle). Les rapports ne sont pas proches de 1, surtout dans le cas des dilutions représentatives des doses d'application sur le terrain. De plus, il ne semble pas y avoir de lien entre les rapports et les différentes doses. À la

dose élevée, la valeur d'absorption cutanée in vivo dépasse la valeur in vitro. Cependant, aux doses faible et intermédiaire, la valeur in vitro est plus élevée que la valeur in vivo.

À cause des résultats et des limites de l'étude in vitro, les valeurs d'absorption cutanée établies à partir des données d'absorption cutanée obtenues in vitro sur de la peau humaine ne peuvent servir à l'évaluation des risques pour la santé humaine. Par conséquent, les données d'absorption cutanée obtenues in vivo chez le rat ont été employées pour déterminer la valeur d'absorption cutanée aux fins de l'évaluation des risques. Conformément aux notes d'orientation de l'OCDE sur le sujet, la valeur d'absorption cutanée obtenue au dernier temps d'observation de l'étude a été choisie comme valeur réglementaire la plus appropriée, car elle permet de mieux caractériser le devenir des résidus. De plus, étant donné la variabilité du dépôt réel dans des conditions naturelles, il est acceptable d'estimer une valeur d'absorption cutanée d'après les résultats obtenus à la dose faible, car c'est à cette dose que le pourcentage d'absorption cutanée est le plus élevé. Par conséquent, l'absorption cutanée est de 30 %, d'après les résultats de l'étude in vivo chez des rats exposés à une dose de 0,25 $\mu g/cm^2$ et sacrifiés 192 heures après l'application.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

3.4.2.1 Évaluation de l'exposition associée au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes

Les travailleurs peuvent être exposés à l'halauxifène-méthyl pendant le mélange, le chargement et l'application du produit. L'exposition des personnes qui mélangent, chargent et appliquent les herbicides GF-2685, Paradigm ou Pixxaro A devrait être de courte durée et se produire principalement par voie cutanée et par inhalation. Les valeurs estimatives de l'exposition ont été déterminées pour le mélange, le chargement et l'application des herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A à l'aide d'une rampe d'aspersion et de matériel d'épandage aérien. Les valeurs estimatives d'exposition sont établies pour les personnes qui portent une seule couche de vêtements lorsqu'elles mélangent, chargent et appliquent le produit (et des gants à l'épreuve des produits chimiques lorsqu'elles le mélangent et le chargent).

Comme aucune donnée propre au produit chimique n'a été présentée pour l'évaluation de l'exposition humaine, les valeurs d'exposition par voie cutanée et par inhalation des travailleurs appliquant le produit à l'aide d'une rampe d'aspersion ou de matériel d'épandage aérien ont été estimées à l'aide de la version 1.1 de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED). Cette base de données est une compilation de données génériques de dosimétrie passive sur l'exposition des personnes qui mélangent, chargent ou appliquent des pesticides et s'accompagne d'un logiciel facilitant l'estimation de l'exposition selon des scénarios d'exposition précis.

L'exposition par voie cutanée a été estimée à l'aide de la valeur de l'exposition unitaire, de la quantité de produit manipulée par jour et d'une valeur d'absorption cutanée de 30 %. On a estimé l'exposition par inhalation en multipliant le produit de la valeur de l'exposition unitaire et de la quantité de produit manipulée par jour par une absorption par inhalation de 100 %. Les valeurs d'exposition ont été exprimées en mg/kg p.c./jour et normalisées pour un adulte d'un poids corporel de 80 kg.

On a comparé les valeurs estimatives de l'exposition aux critères d'effet toxicologique (DSENO) afin d'obtenir la marge d'exposition (la marge d'exposition cible étant de 300 pour les risques par voie cutanée et par inhalation). Les valeurs de l'exposition unitaire selon la PHED employées dans l'évaluation des risques sont présentées au tableau 6 de l'annexe I. Les valeurs estimatives de l'exposition et du risque associées aux herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A figurent au tableau 7 de l'annexe I. Comme les ME combinées étaient toutes au-dessus de 300, les risques ne sont pas préoccupants pour autant que les travailleurs portent l'équipement de protection individuelle mentionné sur l'étiquette du produit.

3.4.2.2 Évaluation de l'exposition professionnelle post-application et des risques connexes

Les travailleurs qui procèdent au dépistage des organismes nuisibles dans un endroit traité par les herbicides GF-2685, Paradigm ou Pixxaro A peuvent être exposés. L'exposition serait de courte durée. Pour les travailleurs qui entrent dans une zone traitée, la principale voie d'exposition serait la voie cutanée. Par comparaison avec l'exposition par voie cutanée, l'exposition par inhalation n'est pas considérée comme une voie d'exposition importante pour les personnes pénétrant dans une zone traitée, car la matière active est relativement peu volatile d'après les critères de l'ALENA s'appliquant à une utilisation extérieure. Par conséquent, aucune évaluation des risques n'était nécessaire.

Pour estimer l'exposition cutanée des travailleurs dans une zone traitée, on multiplie les valeurs des résidus foliaires à faible adhérence par les coefficients de transfert propres à l'activité effectuée dans la zone. Les coefficients de transfert propres à l'activité sont fondés sur des données de l'Agricultural Re-entry Task Force (ARTF).

Aucune donnée propre à la substance n'a été fournie concernant les résidus foliaires à faible adhérence. Par conséquent, aux fins de l'évaluation de l'exposition, une valeur par défaut représentant 25 % de la dose d'application leur a été attribuée. Pour obtenir la ME, on a comparé les valeurs estimatives de l'exposition avec la valeur du critère d'effet toxicologique. La ME cible est de 300 (tableau 8 de l'annexe I).

3.4.3 Évaluation de l'exposition et des risques connexes en milieu résidentiel

Comme les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A ne sont pas destinés à un usage en milieu résidentiel, aucune évaluation des risques en milieu résidentiel n'est nécessaire.

3.4.3.1 Exposition des non-utilisateurs et risques connexes

L'exposition des non-utilisateurs devrait être négligeable, car les risques de dérive de pulvérisation sont minimes. Les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A ne peuvent être appliqués que lorsque les risques de dérive de pulvérisation vers des zones habitées ou des zones d'activité humaine (par exemple, maisons, chalets, écoles et aires de loisirs) sont faibles compte tenu de la vitesse et de la direction du vent, de l'inversion ou non de la température, du matériel d'application et des réglages du pulvérisateur.

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

3.5.1 Exposition par l'eau potable

3.5.1.1 Concentrations dans l'eau potable

Les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) de l'ensemble des résidus d'halauxifène-méthyl (halauxifène-méthyl et ses produits de transformation XDE-729 acide [X11393729] et X11449757) dans les sources d'eau potable possibles (eaux souterraines et eaux de surface) ont été obtenues à l'aide de modèles de simulation informatiques. Pour de plus amples renseignements sur la façon d'estimer les CEE, veuillez consulter le document de principes SPN2004-01 de l'ARLA intitulé *Estimation de la concentration de pesticides dans l'eau dans le cadre de l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire*. Les CEE de l'ensemble des résidus de l'halauxifène-méthyl dans les eaux souterraines ont été déterminées à l'aide du modèle PRZM-GW et par simulation du lessivage dans un sol stratifié sur une période de 50 ans. Les concentrations ont été déterminées à l'aide du modèle PRZM-GW en fonction du flux, ou déplacement, du pesticide jusque dans les eaux souterraines peu profondes avec le temps. Les concentrations de l'ensemble des résidus de l'halauxifène-méthyl dans les eaux de surface ont été calculées à l'aide des modèles PRZM/EXAMS, lesquels permettent de simuler le ruissellement d'un pesticide depuis un champ traité jusqu'à un plan d'eau adjacent ainsi que le devenir du pesticide dans ce plan d'eau. Les concentrations du pesticide dans les eaux de surface ont été estimées dans un seul type de source d'eau potable vulnérable : un petit réservoir.

Une évaluation de niveau 1 dans l'eau potable a été menée à l'aide d'hypothèses prudentes sur le plan du devenir dans l'environnement, de la dose d'application, du moment de l'application et du scénario géographique. Les CEE obtenues au niveau 1 devraient permettre l'extension du profil d'emploi à d'autres cultures à cette dose d'application. Le tableau 9 de l'annexe I présente les renseignements sur l'application ainsi que les principales caractéristiques du devenir dans l'environnement employées dans les simulations. Plusieurs dates d'applications initiales (huit pour le scénario des eaux de surface et quatre pour celui des eaux souterraines) s'échelonnant d'avril à la mi-juillet ont été utilisées dans les simulations. Les simulations ont porté sur une période de 50 ans, dans le cas de tous les scénarios. Les valeurs de CEE les plus élevées obtenues dans toutes les simulations sélectionnées sont présentées au tableau 10 de l'annexe I.

3.5.2 Résidus dans les denrées alimentaires d'origine végétale ou animale

Aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi, le résidu défini dans les produits d'origine végétale est l'halauxifène-méthyl. Dans le cas des produits agricoles comestibles d'origine animale, les résidus sont l'halauxifène-méthyl et le métabolite X11449757. La méthode réglementaire de collecte de données et d'analyse utilisée pour le dosage des résidus d'halauxifène-méthyl dans les matrices végétales est valide pour cet analyte. Il n'existe actuellement aucune méthode réglementaire acceptable pour le dosage du métabolite X11449757 dans les produits agricoles comestibles d'origine animale. Cependant, la méthode de collecte de données faisant appel à la CPL-SM/SM qui a été utilisée dans l'étude d'alimentation chez les

bovins s'est révélée adéquate pour la collecte de données par analyse d'échantillons témoins enrichis avec le métabolite X11449757. Les résidus d'halauxifène-méthyl sont stables jusqu'à 16 mois (489 jours) dans les denrées représentatives à teneur élevée en eau (laitue), en huile (colza), en acide (orange entière) et en amidon (grain de blé) lorsque ces denrées sont entreposées dans un congélateur à une température égale ou inférieure à -18 °C. Le produit alimentaire brut, le grain de blé, a été transformé. Aucun résidu quantifiable n'a été décelé dans le grain de blé non transformé ainsi que dans des produits transformés du blé (fractions de grains aspirées, son, son total, farine [mouture sèche], farine de blé entier, farine type 550, pain blanc, pain de grains entiers, finots, remoulages bis, germe, gluten, tourteau de gluten destiné à l'alimentation animale et amidon). Par conséquent, aucun facteur de transformation n'a été déterminé pour les produits transformés. Une étude d'alimentation appropriée a été menée chez les bovins pour l'estimation des quantités attendues de résidus dans les matrices comestibles, résidus issus des utilisations homologuées. Aucune étude d'alimentation n'a été menée chez la poule et cette étude n'est pas nécessaire pour le moment, étant donné que l'étude de métabolisme menée chez la volaille a révélé qu'aucun résidu ne devrait être présent dans les matrices comestibles d'oiseaux nourris avec du grain provenant de cultures traitées. Les essais au champ menés dans l'ensemble des États-Unis et du Canada sur des préparations commerciales contenant de l'halauxifène-méthyl appliquées aux doses approuvées sur les cultures proposées suffisent à étayer les limites maximales de résidus proposées dans et sur les denrées mentionnées.

3.5.3 Évaluation des risques par l'alimentation

L'évaluation des risques autres que le cancer associés à l'exposition chronique par l'alimentation a été réalisée à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model-Food Commodity Intake Database (DEEM-FCID^{MD}, version 2.14), lequel fait appel aux données à jour sur la consommation alimentaire des Continuing Surveys of Food Intakes by Individuals (CSFII) du Department of Agriculture des États-Unis (USDA) de 1994 à 1996 ainsi que de 1998.

3.5.3.1 Résultats et caractérisation de l'exposition chronique par l'alimentation

Les critères appliqués pour l'évaluation élémentaire des risques autres que le cancer associés à une exposition alimentaire chronique à l'halauxifène-méthyl sont les suivants : traitement intégral des cultures et résidus en concentrations correspondant aux LMR proposées pour les produits végétaux cultivés au Canada. La valeur de l'exposition chronique par l'alimentation déterminée grâce à l'évaluation élémentaire pour toutes les utilisations agroalimentaires appuyées de l'halauxifène-méthyl (uniquement) représente moins de 1 % de la dose journalière admissible (DJA) pour l'ensemble de la population, notamment les nourrissons, les enfants et tous les sous-groupes représentatifs de la population. L'exposition globale à l'halauxifène-méthyl par la consommation d'aliments et d'eau potable est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition chronique à l'halauxifène-méthyl par la consommation d'aliments et d'eau potable représente moins de 1 % (< 0,000043 mg/kg p.c./jour) de la DJA pour l'ensemble de la population et tous les sous-groupes de la population.

3.5.3.2 Résultats et caractérisation de l'exposition aiguë par l'alimentation

Aucun critère d'effet approprié lié à une dose unique n'a été mis en évidence pour la population générale (y compris les enfants et les nourrissons). Par conséquent, aucune évaluation de l'exposition aiguë à l'halauxifène-méthyl par l'alimentation n'a été menée.

3.5.4 Exposition et risque globaux

Le risque global associé à l'halauxifène-méthyl ne découle que de l'exposition par les aliments et l'eau potable, le produit n'étant pas appliqué en milieu résidentiel.

3.5.5 Limites maximales de résidus

Une LMR de 0,01 ppm est proposée pour les denrées suivantes : orge et blé.

Pour de plus amples renseignements sur les LMR ailleurs dans le monde et leurs répercussions commerciales, veuillez consulter l'annexe II.

Pour en savoir plus sur la nature des résidus dans les matrices d'origine animale et végétale, sur les méthodes d'analyse, sur les données d'essais au champ et sur les valeurs estimatives des risques associés à l'exposition aiguë ou chronique par l'alimentation, veuillez consulter les tableaux 1 b, 11a à 11f, et 12.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

L'halauxifène-méthyl est considéré comme étant non persistant à légèrement persistant dans les milieux terrestres et aquatiques d'après les études de laboratoire et les études sur la dissipation au champ. L'hydrolyse peut contribuer à la dissipation de l'halauxifène-méthyl dans l'environnement, en particulier dans des conditions alcalines. La biotransformation peut aussi contribuer à la dissipation de l'halauxifène-méthyl dans l'environnement. La phototransformation sur le sol n'est pas une voie importante de dissipation de l'halauxifène-méthyl, alors que la phototransformation dans l'eau peut être importante près de la surface des plans d'eau. L'halauxifène-méthyl ne devrait pas se volatiliser à partir de l'eau ou des sols humides. D'après les études sur la dissipation au champ, l'halauxifène-méthyl et ses produits de transformation, le XDE-729 acide (X11393729) et le X11449757, ne devraient pas rester dans le sol en quantités appréciables jusqu'à la saison de croissance suivante. L'halauxifène-méthyl et ses produits de transformation peuvent être mobiles dans le sol, mais les concentrations détectées sous 30 cm au cours des études au champ étaient faibles (inférieures ou égales à 2,4 % des concentrations maximales mesurées d'halauxifène-méthyl). La modélisation prudente des résidus combinés dans l'eau indique que les concentrations d'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation qui peuvent atteindre les eaux souterraines sont très faibles. L'halauxifène-méthyl ne se bioaccumule pas de façon importante chez les poissons. Un résumé

du devenir et du comportement dans l'environnement de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation est présenté au tableau 13 de l'annexe I.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

L'évaluation des risques environnementaux intègre l'information sur l'exposition environnementale et l'écotoxicologie afin d'estimer la possibilité d'effets indésirables chez des espèces non ciblées. On réalise cette intégration en comparant les concentrations d'exposition aux concentrations auxquelles des effets nocifs sont observés. Les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) sont les concentrations de pesticide dans différents milieux environnementaux, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Les CEE sont déterminées à l'aide de modèles standard qui tiennent compte de la ou des doses d'application, des propriétés chimiques et des propriétés liées au devenir dans l'environnement, dont la dissipation du pesticide entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et de toxicité chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes vivant dans les habitats terrestres et les habitats aquatiques, notamment les invertébrés, les vertébrés et les végétaux. On peut modifier les critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques pour tenir compte des différences possibles dans la sensibilité des espèces ainsi que de divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la collectivité, de la population ou de la personne).

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour identifier les groupes d'organismes pour lesquels il y a des risques possibles. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à la dose maximale cumulative) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. Un quotient de risque (QR) est calculé en divisant l'exposition prévue par une valeur toxicologique appropriée (QR = exposition/toxicité), et ce QR est ensuite comparé au niveau préoccupant (NP = 1 pour la plupart des espèces, 0,4 pour les pollinisateurs et 2 pour les arthropodes bénéfiques [acarien prédateur et guêpe parasitoïde]). Si le quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au niveau préoccupant, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et on peut tenir compte de différents critères d'effet toxicologique. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à partir de modèles d'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études au champ ou en mésocosmes, et de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. Elle peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient suffisamment caractérisés ou jusqu'à ce qu'elle soit aussi fine que possible.

Puisque plusieurs valeurs de DE_{50} étaient disponibles pour les plantes vasculaires terrestres, le programme ETX 2.0 a été utilisé pour générer une distribution de la sensibilité des espèces (DSE) à partir de données normalement distribuées sur la toxicité. La dose dangereuse pour 5 %

des espèces (DD_5) a ensuite été calculée pour la vigueur végétative à partir de la DSE. La DD_5 est la dose qui permet théoriquement d'assurer la protection de 95 % des espèces. Au niveau d'exposition de la DD_5, 5 % de toutes les espèces seront exposées à une dose qui dépasse la valeur de toxicité DL_{50}. La variabilité entourant la valeur de la fraction des espèces touchées est indiquée par les limites supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance, lesquelles indiquent le pourcentage minimal et maximal d'espèces pouvant être touchées par la valeur de la DD_5. Les valeurs de DD_5 ont été utilisées pour calculer le QR pour les plantes vasculaires terrestres plutôt que pour les espèces les plus sensibles mises à l'essai. Cela permet d'obtenir un critère d'effet scientifiquement plus robuste qui utilise l'ensemble des données.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

Une évaluation des risques liés à l'halauxifène-méthyl a été réalisée pour les organismes terrestres. Pour les études sur la toxicité aiguë, des facteurs d'incertitude de 1/2 et de 1/10 de la CE_{50} (CL_{50}) sont habituellement utilisés pour modifier les valeurs de toxicité pour les invertébrés terrestres, les oiseaux et les mammifères au moment de calculer les QR. Aucun facteur d'incertitude n'est appliqué aux critères d'effet de la concentration sans effet observé (CSEO) chronique. Un résumé des données sur la toxicité terrestre de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation est présenté au tableau 14 de l'annexe I. L'évaluation préliminaire du niveau de risque lié à l'halauxifène-méthyl est présentée au tableau 15 de l'annexe I pour les organismes terrestres autres que les oiseaux et les mammifères, et au tableau 16 de l'annexe I pour les oiseaux et les mammifères. L'évaluation préliminaire des risques liés aux produits de transformation de l'halauxifène-méthyl est présentée au tableau 17 de l'annexe I pour les organismes terrestres.

Lombrics : L'halauxifène-méthyl et ses produits de transformation, le XDE-729 acide (X11393729) et le X11449757, n'avaient pas une toxicité aiguë pour les lombrics. Le QR pour les lombrics découlant d'une exposition aiguë à l'halauxifène-méthyl ou à ses produits de transformation dans le sol, le XDE-729 acide (X11393729) et le X11449757, ne dépassait pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. On prévoit que l'utilisation d'halauxifène-méthyl représentera un risque négligeable pour les lombrics.

Abeilles : Une exposition aiguë à l'halauxifène-méthyl par voie orale et par contact n'a pas entraîné de mortalité liée à l'exposition chez les abeilles domestiques. Les QR résultant pour les expositions aiguës par contact cutané et par voie orale étaient inférieurs au niveau préoccupant (NP), ce qui indique que l'halauxifène-méthyl devrait représenter un risque négligeable pour les pollinisateurs. Même si aucune étude sur la toxicité pour les larves d'abeilles n'est actuellement disponible, aucune étude de la sorte n'est requise puisqu'on ne prévoit aucune toxicité chez les larves d'abeilles en lien avec l'exposition à l'halauxifène-méthyl compte tenu de son mode d'action, de l'absence d'effets observés chez les abeilles adultes et de l'absence d'effets chez les arthropodes bénéfiques.

Arthropodes bénéfiques : L'exposition aiguë d'un acarien prédateur, *Typhlodromus pyri*, et de la guêpe parasitoïde, *Aphidius rhopalosiphi*, à une préparation d'halauxifène-méthyl n'a entraîné aucune différence statistiquement significative sur le plan de la reproduction ou de la mortalité.

Les QR pour les arthropodes prédateurs et parasitoïdes découlant d'une exposition à l'halauxifène-méthyl ne dépassaient pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. On prévoit que l'utilisation d'halauxifène-méthyl représentera un risque négligeable pour les arthropodes prédateurs et parasitoïdes.

Autres invertébrés terrestres : L'exposition chronique de l'acarien prédateur, *Hypoaspis aculeifer*, ou du collembole nivicole, *Folsomia candida*, à l'halauxifène-méthyl ou au produit de transformation X11449757 n'a entraîné aucun effet lié au traitement sur la mortalité ou la reproduction. L'exposition chronique de l'acarien prédateur, *H. aculeifer*, à un produit de transformation, le XDE-729 acide (X11393729), a eu une incidence sur la reproduction à une concentration dans le sol de 25 mg/kg de substrat sec. Les QR pour *H. aculeifer* et *F. candida* découlant d'une exposition chronique à l'halauxifène-méthyl ou à ses produits de transformation dans le sol, le XDE-729 acide (X11393729) et le X11449757, ne dépassaient pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. On prévoit que l'utilisation d'halauxifène-méthyl représentera un risque négligeable pour les invertébrés qui vivent dans le sol.

Oiseaux : L'halauxifène-méthyl n'était pas toxique pour les oiseaux sur la base d'une exposition aiguë ou alimentaire, tandis qu'aucun effet sur la mortalité ni aucun effet sublétal liés au traitement n'ont été observés. Après l'exposition de colins de Virginie, *Colinus virginianus*, à l'halauxifène-méthyl pendant la période de reproduction, des effets ont été observés sur la reproduction de ces oiseaux à une concentration de 1 040 mg m.a./kg d'aliments, ce qui équivaut à une dose alimentaire quotidienne de 93,7 mg m.a./kg p.c./j. Le QR pour les oiseaux découlant d'une exposition aiguë ou d'une exposition pendant la période de reproduction à l'halauxifène-méthyl ne dépassait pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. On prévoit que l'utilisation d'halauxifène-méthyl représentera un risque négligeable pour les oiseaux.

Mammifères : L'halauxifène-méthyl n'était pas toxique pour les mammifères après une exposition aiguë ou une exposition pendant la période de reproduction. L'exposition de lapines gravides à l'halauxifène-méthyl par voie alimentaire a entraîné une augmentation des résorptions fœtales et des pertes post-implantatoires à la dose de 19 mg/kg p.c./j. Les QR pour les mammifères découlant d'une exposition aiguë, d'une exposition pendant la période de reproduction ou d'une exposition durant le développement à l'halauxifène-méthyl ne dépassaient pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. Les résultats des études sur la toxicité liée à une exposition aiguë, à une exposition pendant la période de reproduction ou à une exposition durant le développement à un produit de transformation, le XDE-729 acide (X11393729), indiquent que le produit de transformation est moins toxique que le composé d'origine, l'halauxifène-méthyl. Puisque les QR pour l'exposition aiguë, l'exposition pendant la période de reproduction et l'exposition durant le développement à l'halauxifène-méthyl étaient inférieurs au niveau préoccupant, le produit de transformation XDE-729 acide (X11393729) devrait représenter un risque négligeable pour les mammifères. On prévoit que l'utilisation d'halauxifène-méthyl représentera un risque négligeable pour les mammifères.

Plantes vasculaires : L'halauxifène-méthyl était toxique pour les plantes non ciblées au cours des études portant sur la levée des plantules et la vigueur végétative menées avec des espèces de cultures courantes. Le produit de transformation X11393729 (XDE-729 acide) était toxique pour les plantes non ciblées au cours des essais sur la levée des plantules, tandis que le produit de transformation X11449757 ne l'était pas. La préparation GF-2687, contenant les matières actives halauxifène-méthyl et florasulame (comme dans l'herbicide Paradigm), était toxique pour les plantes non ciblées au cours des études portant sur la levée des plantules et la vigueur végétative menées avec des espèces de cultures courantes.

En utilisant une DE_{25} pour la levée des plantules pour les espèces les plus sensibles, les QR calculés dépassaient le niveau préoccupant pour l'halauxifène-méthyl, le produit de transformation X11393729 (XDE-729 acide) et la préparation GF-2687. En utilisant les valeurs de DD_5 pour l'halauxifène-méthyl et la préparation GF-2687 à partir de la DSE des valeurs de DE_{50} pour la vigueur végétative, les QR calculés dépassaient aussi le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. Le risque pour les plantes vasculaires terrestres a été caractérisé davantage en évaluant l'exposition à l'extérieur du champ en raison de la dérive de pulvérisation.

D'après les QR calculés à l'aide des CEE à l'extérieur du champ en raison de la dérive de pulvérisation, le niveau préoccupant pour les plantes vasculaires terrestres exposées à l'halauxifène-méthyl et à la préparation GF-2687 était tout de même dépassé pour la vigueur végétative, tandis que le niveau préoccupant pour les plantes exposées au produit de transformation X11393729 (XDE-729 acide) était quand même dépassé pour la levée des plantules. Des zones tampons pour l'application en pulvérisation devront être indiquées sur les étiquettes de produit afin de protéger les plantes vasculaires terrestres non ciblées. Sur les étiquettes de produit, les zones tampons pour l'application en pulvérisation seront établies en fonction de la dose d'application et varieront de 1 à 100 mètres.

Pour la préparation commerciale Pixxaro A, qui contient de l'halauxifène-méthyl et du fluroxypyr sous forme d'ester de méthylheptyl, les zones tampons pour l'application en pulvérisation indiquées sur l'étiquette pour la protection des habitats terrestres seront les plus grandes zones requises parmi celles des deux matières actives contenues dans le produit.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Une évaluation des risques associés à l'halauxifène-méthyl, à trois de ses produits de transformation, soit le XDE-729 acide (X11393729), le X11449757 et le X11406790, et à la préparation GF-2687 contenant de l'halauxifène-méthyl et du florasulame a été réalisée pour des organismes aquatiques d'eau douce et marins à partir des données toxicologiques disponibles. Un résumé des données toxicologiques aquatiques est présenté au tableau 18 de l'annexe I.

Pour les études sur la toxicité aiguë, des facteurs d'incertitude de 1/2 et de 1/10 de la CE_{50} (CL_{50}) sont habituellement utilisés pour les plantes et les invertébrés aquatiques ainsi que pour les poissons, respectivement, au moment de calculer les QR. Aucun facteur d'incertitude n'est appliqué aux critères d'effet de la CSEO chronique. Dans le cas des groupes où le NP est dépassé

(en d'autres termes, QR $\geq$1), une évaluation approfondie de niveau 1 est réalisée pour déterminer le risque découlant de la dérive de pulvérisation et du ruissellement séparément. Les quotients de risque pour l'halauxifène-méthyl et ses produits de transformation ont été calculés d'après la dose maximale d'application saisonnière la plus élevée pour toutes les utilisations. Les QR préliminaires pour l'halauxifène-méthyl et ses produits de transformation sont résumés aux tableaux 19 et 20 de l'annexe I, respectivement. Les QR préliminaires calculés pour la préparation GF-2687 sont résumés au tableau 21 de l'annexe I. Les QR pour l'évaluation de niveau 1 de l'halauxifène-méthyl, de ses produits de transformation et de la préparation GF-2687 sont présentés au tableau 22 (dérive de pulvérisation seulement) et au tableau 23 (ruissellement seulement) de l'annexe I.

Invertébrés : L'halauxifène-méthyl a eu des répercussions sur la survie des daphnides, mais il n'a causé aucune toxicité aiguë jusqu'à la limite de la solubilité dans les essais menés sur des crustacés et des mollusques marins. Au cours des essais sur des sédiments en phase solide, l'exposition aiguë à l'halauxifène-méthyl n'a eu aucun effet sur la survie ou la croissance des invertébrés marins ou d'eau douce qui habitent dans les sédiments. L'exposition chronique à l'halauxifène-méthyl a eu une incidence sur la reproduction et la croissance des daphnides à une dose de 0,92 mg m.a./L, et elle a eu un effet sur la croissance de la crevette mysidacé à une dose de 0,325 mg m.a./L. L'halauxifène-méthyl n'a eu aucun effet sur la survie, le développement ou l'émergence jusqu'à la limite de la solubilité dans l'eau au cours d'un essai sur l'émergence à long terme portant sur des moucherons d'eau douce *Chironomus riparius*. Les principaux produits de transformation, le XDE-729 acide (X11393729), le X11449757 et le X11406790, n'entraînaient pas de toxicité aiguë pour les invertébrés d'eau douce. Les QR pour les invertébrés d'eau douce et marins découlant d'une exposition à l'halauxifène-méthyl ou à ses produits de transformation ne dépassaient pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. On prévoit que l'utilisation d'halauxifène-méthyl représentera un risque négligeable pour les invertébrés d'eau douce ou marins.

Poissons : L'halauxifène-méthyl a eu un effet sur la survie des truites arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*, après une exposition aiguë. Des effets sur la survie ainsi que sur la croissance et la reproduction du méné tête-de-boule, *Pimephales promelas*, ont été observés après des expositions à l'halauxifène-méthyl au cours des premiers stades du cycle vital et des expositions de courte durée pendant la période de reproduction. Les principaux produits de transformation, le XDE-729 acide (X11393729), le X11449757 et le X11406790, n'entraînaient pas de toxicité aiguë pour les poissons d'eau douce après une exposition aiguë au cours des premiers stades du cycle vital ou une exposition de courte durée pendant la période de reproduction. Les QR pour les poissons d'eau douce ou marins découlant d'une exposition à l'halauxifène-méthyl et à ses produits de transformation ne dépassaient pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. On prévoit que l'utilisation d'halauxifène-méthyl représentera un risque négligeable pour les poissons.

Amphibiens : Le risque pour les amphibiens a été caractérisé au cours de l'évaluation préliminaire en comparant la CEE dans une hauteur d'eau de 15 cm avec des critères d'effet toxicologique chez les amphibiens pour l'halauxifène-méthyl. Les critères d'effet toxicologique chez les poissons ont été utilisés en tant que mesure de remplacement pour les stades de vie

aquatiques des amphibiens pour les produits de transformation, le XDE-729 acide (X11393729), le X11449757 et le X11406790. L'exposition aiguë de têtards du dactylèthre d'Afrique, *Xenopus laevis*, à l'halauxifène-méthyl à la concentration maximale pouvant être mise à l'essai a entraîné un taux de mortalité de 45 %. D'après les résultats d'une étude portant sur la métamorphose, l'halauxifène-méthyl n'avait probablement aucune action sur la thyroïde à la limite de solubilité mise à l'essai, soit 0,38 mg m.a./L. Les QR pour les amphibiens découlant d'expositions aiguës propres à certains stades de vie ou à des expositions chroniques à l'halauxifène-méthyl et à ses produits de transformation ne dépassaient pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. On prévoit que l'utilisation d'halauxifène-méthyl représentera un risque négligeable pour les amphibiens.

Algues : L'halauxifène-méthyl était toxique pour les diatomées d'eau douce ou marines, alors qu'il n'était pas toxique pour les algues vertes et l'algue bleu-vert aux concentrations allant jusqu'à la limite de solubilité. Les produits de transformation, soit le XDE-729 acide (X11393729), le X11449757 et le X11406790, étaient moins toxiques que l'halauxifène-méthyl pour les algues. La préparation GF-2687 était toxique pour les algues vertes. Les QR pour les algues d'eau douce ou marines découlant d'une exposition aiguë à l'halauxifène-méthyl, à ses produits de transformation ou à la préparation GF-2687 ne dépassaient pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. On prévoit que l'utilisation d'halauxifène-méthyl représentera un risque négligeable pour les algues d'eau douce ou marines.

Plantes vasculaires aquatiques : L'halauxifène-méthyl, un de ses produits de transformation, le XDE-729 acide (X11393729), et la préparation GF-2687 étaient toxiques à de faibles concentrations pour des plantes vasculaires aquatiques, en particulier les macrophytes aquatiques à racines. Les produits de transformation X11449757 et X11406790 de l'halauxifène-méthyl n'étaient pas toxiques pour les plantes vasculaires aquatiques. Les QR découlant d'une exposition à l'halauxifène-méthyl et au XDE-729 acide (X11393729) par application directe dans l'eau dépassaient le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques pour les macrophytes aquatiques à racines. Dans le cas de la préparation GF-2687, les QR dépassaient le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques pour la lentille mineure et les macrophytes aquatiques à racines. Les QR pour les plantes vasculaires aquatiques exposées aux produits de transformation X11449757 et X11406790 ne dépassaient pas le niveau préoccupant lors de l'évaluation préliminaire des risques. Le risque pour les plantes vasculaires aquatiques en lien avec une exposition à l'halauxifène-méthyl, au XDE-729 acide (X11393729) et à la préparation GF-2687 a été caractérisé davantage en évaluant l'exposition découlant de la dérive de pulvérisation et du ruissellement.

Les QR approfondis pour les macrophytes aquatiques à racines exposés à de l'halauxifène-méthyl et au XDE-729 acide (X11393729) par la dérive de pulvérisation dépassaient le niveau préoccupant après une application aérienne, mais pas après une application terrestre. Des zones tampons pour l'application en pulvérisation devront être indiquées sur les étiquettes des produits d'halauxifène-méthyl afin de protéger les macrophytes aquatiques à racines contre les effets potentiels de la dérive de pulvérisation. Sur les étiquettes de produit, les zones tampons pour l'application en pulvérisation d'halauxifène-méthyl seront établies en fonction de la dose d'application et varieront de 1 à 10 mètres.

Les QR approfondis pour les plantes vasculaires aquatiques exposées à la préparation commerciale GF-2687 par la dérive de pulvérisation ne dépassaient pas le niveau préoccupant. Une zone tampon par défaut de 1 mètre pour l'application en pulvérisation devra être indiquée sur l'étiquette de la préparation commerciale Paradigm, qui contient de l'halauxifène-méthyl et du florasulame, afin de protéger les plantes vasculaires aquatiques contre les effets potentiels de la dérive de pulvérisation.

Pour ce qui est de la préparation commerciale Pixxaro A, qui contient de l'halauxifène-méthyl et une deuxième matière active, le fluroxypyr, sous forme d'ester de méthylheptyl, les zones tampons pour l'application en pulvérisation indiquées sur les étiquettes pour la protection des habitats aquatiques seront les plus grandes zones requises parmi celles des deux matières actives contenues dans les produits.

Les QR pour les macrophytes aquatiques à racines exposés à l'halauxifène-méthyl et au XDE-729 acide (X11393729) par le ruissellement ne dépassaient pas le niveau préoccupant. On ne prévoit aucun risque lié au ruissellement de la préparation commerciale GF-2687 en raison de l'absence de risque lié au ruissellement dans le cas de l'halauxifène-méthyl et du florasulame séparément. L'énoncé d'usage devra aussi figurer sur l'étiquette de toutes les préparations commerciales contenant de l'halauxifène-méthyl afin d'atténuer le ruissellement excessif vers les habitats aquatiques.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

5.1.1.1 Herbicide GF-2685

Des données sur l'efficacité ont été présentées, données qui étaient issues de 69 essais sur de petites parcelles de champs qui ont été menés dans l'Ouest du Canada (Alberta, Saskatchewan et Manitoba), dans l'Est du Canada (Ontario) et aux États-Unis (Montana, Dakota du Nord, Dakota du Sud et Minnesota) entre 2010 et 2011. L'efficacité de l'herbicide GF-2685, appliqué avec Turbocharge (0,5 % v/v), a été évaluée visuellement en tant que pourcentage de suppression de la stellaire moyenne, du gaillet gratteron, de l'ortie royale, du kochia à balais, du chénopode blanc, de l'amarante à racine rouge, de la renouée liseron et des ressemis spontanés de lin comparativement à une parcelle de mauvaises herbes non traitée.

Les données appuient la suppression du gaillet gratteron (stade des 1 à 9 verticilles), des ressemis spontanés de lin (jusqu'à 15 cm de hauteur) et du chénopode blanc et la répression de l'ortie royale et de l'amarante à racine rouge à une dose de 2,5 g e.a./ha d'halauxifène-méthyl; la suppression de la stellaire moyenne, de l'ortie royale et de l'amarante à racine rouge et la répression de la renouée liseron et du kochia à balais à une dose de 5,0 g e.a./ha d'halauxifène-méthyl en plus des mauvaises herbes supprimées à une dose de 2,5 g e.a./ha; et la suppression de

la renouée liseron à une dose de 10,0 g e.a./ha d'halauxifène-méthyl en plus des mauvaises herbes supprimées à une dose de 5,0 g e.a./ha.

Les allégations relatives à l'utilisation de l'herbicide GF-2685 qui sont étayées sont indiquées au tableau 24a de l'annexe I.

5.1.1.2 Herbicide Paradigm

Des données sur l'efficacité ont été présentées, données issues de 30 essais sur de petites parcelles de champs qui ont été menés dans l'Ouest du Canada (Alberta, Saskatchewan et Manitoba) entre 2010 et 2011. L'efficacité de l'herbicide Paradigm, appliqué avec Turbocharge (0,5 % v/v), a été évaluée visuellement en tant que pourcentage de suppression de la stellaire moyenne, du gaillet gratteron, de l'ortie royale, du chénopode blanc, de l'amarante à racine rouge, de la renouée persicaire, des ressemis spontanés de canola, des ressemis spontanés de lin et de la renouée liseron comparativement à une parcelle de mauvaises herbes non traitée.

Les données appuient la suppression de la renouée liseron, des ressemis spontanés de canola, de la stellaire moyenne, du gaillet gratteron (stade des 1 à 9 verticilles), des ressemis spontanés de lin (jusqu'à 15 cm de hauteur), du chénopode blanc, de la moutarde des champs, de l'amarante à racine rouge, de la bourse-à-pasteur, de la renouée scabre (renouée persicaire) et du tabouret des champs et la répression de l'ortie royale, du kochia à balais, du laiteron potager et du laiteron des champs à une dose de 10 g e.a./ha (5,0 g e.a./ha d'halauxifène-méthyl + 5,0 g m.a./ha de florasulame).

Les allégations relatives à l'utilisation de l'herbicide Paradigm qui sont étayées sont indiquées au tableau 24b de l'annexe I.

5.1.1.3 Herbicide Pixxaro A

Des données sur l'efficacité ont été présentées, données issues de 44 essais sur de petites parcelles de champs qui ont été menés dans différentes écozones de l'Ouest du Canada (Alberta, Saskatchewan et Manitoba), de l'Est du Canada (Ontario) et des États-Unis (Montana, Dakota du Nord, Dakota du Sud et Minnesota), entre 2010 et 2011. L'efficacité de l'herbicide Pixxaro A, appliqué avec Turbocharge (0,5 % v/v), a été évaluée visuellement en tant que pourcentage de suppression de la stellaire moyenne, du gaillet gratteron, de l'ortie royale, du kochia à balais, du chénopode blanc, de l'amarante à racine rouge, de la moutarde des champs, de la renouée liseron et des ressemis spontanés de lin comparativement à une parcelle de mauvaises herbes non traitée.

Les données appuient la suppression de la renouée liseron, de la stellaire moyenne, du gaillet gratteron (stade des 1 à 9 verticilles), des ressemis spontanés de lin (jusqu'à 15 cm de hauteur), de l'ortie royale, du kochia à balais (jusqu'à 15 cm de hauteur), du chénopode blanc et de l'amarante à racine rouge ainsi que la répression de la moutarde des champs à une dose de 87,0 g e.a./ha (5,0 g e.a./ha d'halauxifène-méthyl + 77,0 g e.a./ha de fluroxypyr).

Les allégations relatives à l'utilisation de l'herbicide Pixxaro A qui sont étayées sont indiquées au tableau 24c de l'annexe I.

5.1.2 Mélanges en cuve d'herbicides

5.1.2.1 Herbicide GF-2685

Des données provenant d'essais répétés menés au champ (le nombre d'essais varie en fonction des produits mélangés en cuve) en 2010 et 2011 à plusieurs endroits dans les provinces des Prairies ont été présentées en appui aux mélanges en cuve proposés.

L'efficacité de l'herbicide GF-2685 mélangé en cuve avec différents produits a été évaluée visuellement en tant que pourcentage de suppression, comparativement à une parcelle de mauvaises herbes non traitée. Des observations ont été faites jusqu'à trois fois au cours de la saison de croissance. Les données appuient les allégations relatives aux mélanges en cuve de l'herbicide GF-2685 avec Refine SG, Refine SG plus MCPA ester, Axial 100 EC, Horizon 240 EC, Horizon NG, Puma[120] Super, Puma Advance, Liquid Achieve SC, Everest 2.0, Traxos Herbicide, Refine SG plus Axial 100 EC, Refine SG plus Horizon 240EC, Refine SG plus Horizon NG, Refine SG plus Everest 2.0, Refine SG plus MCPA ester plus Axial 100 EC ainsi que Refine SG plus MCPA ester plus Everest 2.0 pour la suppression d'un spectre plus large de mauvaises herbes.

5.1.2.2 Herbicide Paradigm

Des données provenant d'essais répétés menés au champ (le nombre d'essais varie en fonction des produits mélangés en cuve) en 2010 et 2011 à plusieurs endroits dans les provinces des Prairies ont été présentées en appui aux mélanges en cuve proposés.

L'efficacité de l'herbicide Paradigm mélangé en cuve avec différents produits a été évaluée visuellement en tant que pourcentage de suppression, comparativement à une parcelle de mauvaises herbes non traitée. Des observations ont été faites jusqu'à trois fois au cours de la saison de croissance. Les données appuient les allégations relatives aux mélanges en cuve de l'herbicide Paradigm avec MCPA ester, Curtail M Herbicide, Axial 100 EC, Everest 2.0, Simplicity Herbicide, MCPA ester plus Axial 100 EC, MCPA ester plus Everest 2.0, MCPA ester plus Simplicity, Curtail M Herbicide plus Everest 2.0 ainsi que Curtail M Herbicide plus Simplicity pour la suppression d'un spectre plus large de mauvaises herbes.

5.1.2.3 Herbicide Pixxaro A

Des données provenant d'essais répétés menés au champ (le nombre d'essais varie en fonction des produits mélangés en cuve) en 2010 et 2011 à plusieurs endroits dans les provinces des Prairies ont été présentées en appui aux mélanges en cuve proposés.

L'efficacité de l'herbicide Pixxaro A mélangé en cuve avec différents produits a été évaluée visuellement en tant que pourcentage de suppression, comparativement à une parcelle de

mauvaises herbes non traitée. Des observations ont été faites jusqu'à trois fois au cours de la saison de croissance. Les données appuient les allégations relatives aux mélanges en cuve de l'herbicide Pixxaro A avec MCPA ester, Curtail M Herbicide, Axial 100 EC, Horizon 240 EC, Horizon NG, Puma[120] Super, Puma Advance, Liquid Achieve SC, Everest 2.0, Traxos Herbicide, MCPA ester ou Curtail M Herbicide plus Axial 100 EC, MCPA ester ou Curtail M Herbicide plus Horizon 240EC, MCPA ester ou Curtail M Herbicide plus Horizon NG, MCPA ester ou Curtail M Herbicide plus Puma[120] Super, MCPA ester ou Curtail M Herbicide plus Puma Advance, MCPA ester ou Curtail M Herbicide plus Liquid Achieve SC, MCPA ester ou Curtail M Herbicide plus Everest 2.0 ainsi que MCPA ester ou Curtail M Herbicide plus Traxos Herbicide pour la suppression d'un spectre plus large de mauvaises herbes.

5.1.3 Résistance à l'entraînement par la pluie

Les données provenant d'une expérience menée en serre à Indianapolis, en Indiana, ont été présentées en appui à un intervalle d'une heure pour la résistance à l'entraînement par la pluie après une application des herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A. L'herbicide GF-2685 à des doses de 2,5 g e.a./ha (1 x dose minimale) et de 5 g e.a./ha (1 x dose moyenne) plus Turbocharge à 1 % v/v (2 x dose), l'herbicide Paradigm à des doses de 5 g e.a./ha (½ x dose) et de 10 g e.a./ha (1 x dose) plus Turbocharge à 1 % v/v (2 x dose) et l'herbicide Pixxaro A à des doses de 41 g e.a./ha (1/2 x dose) et de 82 g e.a./ha (1 x dose) plus Turbocharge à 1 % v/v (2 x dose) ont été appliqués sur des pots ensemencés avec du chénopode blanc, du gaillet gratteron et de l'amarante à racine rouge. Des traitements de chutes de pluie simulées ont été appliqués à des groupes séparés de plantes 1, 2, 4 et 8 heures après l'application du traitement, et ces groupes ont été comparés à des groupes de plantes traitées, mais non soumises à des chutes de pluie. Les traitements ont été répétés trois fois, et ils ont été randomisés. Une évaluation visuelle du pourcentage de suppression a été réalisée une fois par semaine et jusqu'à trois semaines après l'application initiale.

Les données appuient un intervalle d'une heure de résistance à l'entraînement par la pluie pour les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A.

5.2 Effets indésirables non liés à la sécurité

5.2.1 Herbicide GF-2685

Le demandeur a présenté des données issues de 16 essais de tolérance des cultures sans mauvaises herbes ainsi que des données sur la tolérance des cultures issues de 75 essais d'efficacité menés en 2010 et 2011 dans l'Ouest du Canada (Alberta, Saskatchewan et Manitoba) et aux États-Unis (Montana, Dakota du Nord, Dakota du Sud et Minnesota). Le pourcentage de cultures endommagées a été évalué visuellement jusqu'à quatre fois au cours de la saison de croissance, et le rendement des cultures a été signalé dans 13 des essais de tolérance des cultures.

Les dommages aux cultures de blé de printemps ont été évalués dans 48 essais d'efficacité et dans 12 essais de tolérance des cultures, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans

11 essais de tolérance des cultures. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 10 g e.a./ha.

Les dommages aux cultures de blé dur ont été évalués dans 11 essais d'efficacité et dans 14 essais de tolérance des cultures, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans 10 essais de tolérance des cultures. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 10 g e.a./ha.

Les dommages aux cultures de blé d'hiver ont été évalués dans 3 essais d'efficacité, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans 3 essais d'efficacité. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 10 g e.a./ha.

Les dommages aux cultures d'orge de printemps ont été évalués dans 13 essais d'efficacité et dans 12 essais de tolérance des cultures, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans 12 essais de tolérance des cultures. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 10 g e.a./ha.

5.2.2 Herbicide Paradigm

Le demandeur a présenté des données issues de 12 essais de tolérance des cultures sans mauvaises herbes ainsi que des données sur la tolérance des cultures issues de 30 essais d'efficacité menés en 2010 et 2011 dans l'Ouest du Canada (Alberta, Saskatchewan et Manitoba). Le pourcentage de cultures endommagées a été évalué visuellement jusqu'à quatre fois au cours de la saison de croissance, et le rendement des cultures a été signalé dans les 12 essais de tolérance des cultures.

Les dommages aux cultures de blé de printemps ont été évalués dans 21 essais d'efficacité et dans 11 essais de tolérance des cultures, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans 11 essais de tolérance des cultures. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 10 g e.a./ha.

Les dommages aux cultures de blé dur ont été évalués dans 3 essais d'efficacité et dans 11 essais de tolérance des cultures, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans 9 essais de tolérance des cultures. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 10 g e.a./ha.

Les dommages aux cultures de blé d'hiver n'ont été évalués dans aucun essai; cependant, la tolérance des cultures de blé d'hiver aux deux composants de l'herbicide Paradigm a été démontrée avec l'herbicide GF-2685 et avec différents herbicides contenant du florasulame.

Les dommages aux cultures d'orge de printemps ont été évalués dans 6 essais d'efficacité et dans 12 essais de tolérance des cultures, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans 12 essais de tolérance des cultures. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 10 g e.a./ha.

5.2.3 Herbicide Pixxaro A

Le demandeur a présenté des données issues de 12 essais de tolérance des cultures sans mauvaises herbes ainsi que des données sur la tolérance des cultures issues de 45 essais d'efficacité menés en 2010 et 2011 dans l'Ouest du Canada (Alberta, Saskatchewan et Manitoba) et aux États-Unis (Montana, Dakota du Nord, Dakota du Sud et Minnesota). Le pourcentage de cultures endommagées a été évalué visuellement jusqu'à quatre fois au cours de la saison de croissance, et le rendement des cultures a été signalé dans les 12 essais de tolérance des cultures.

Les dommages aux cultures de blé de printemps ont été évalués dans 30 essais d'efficacité et dans 12 essais de tolérance des cultures, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans 11 essais de tolérance des cultures. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 82 g e.a./ha.

Les dommages aux cultures de blé dur ont été évalués dans 7 essais d'efficacité et dans 11 essais de tolérance des cultures, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans 9 essais de tolérance des cultures. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 82 g e.a./ha.

Les dommages aux cultures de blé d'hiver ont été évalués dans 2 essais d'efficacité. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 82 g e.a./ha.

Les dommages aux cultures d'orge de printemps ont été évalués dans 7 essais d'efficacité et dans 12 essais de tolérance des cultures, tandis que le rendement des cultures a été signalé dans 12 essais de tolérance des cultures. Les dommages aux cultures ont été jugés acceptables à la dose d'application maximale de 82 g e.a./ha.

5.2.4 Effets sur les cultures subséquentes

Des données sur la tolérance des cultures de rotation ont été présentées, données issues de 27 essais amorcés de 9 à 11 mois ainsi que 22 mois après l'application d'halauxifène-méthyl. Le nombre d'essais dans lesquels la tolérance a été évaluée variait selon les cultures. Certains essais portaient sur de multiples variétés ou hybrides d'une même culture. Les essais ont été menés à différents endroits dans les provinces des Prairies, au Montana et au Dakota du Nord.

5.2.4.1 Allégations acceptables au sujet de l'halauxifène-méthyl dans le cas des cultures de rotation

Les données sur les dommages aux cultures de rotation et sur le rendement de ces cultures étayent une allégation de tolérance des cultures suivantes réalisées au moins 10 mois après une application d'halauxifène-méthyl : blé de printemps, orge de printemps, avoine, maïs de grande culture, canola, lin, canola Juncea, moutarde d'Abyssinie, chinoise, cultivée et jaune, pois, soja, tournesol, ou les champs peuvent être mis en jachère. Les données sur les dommages aux

cultures de lentilles et sur le rendement de ces cultures justifient l'adoption d'un intervalle de 22 mois entre l'application d'halauxifène-méthyl et cette culture.

5.3 Examen des avantages

5.3.1 Répercussions sociales et économiques

L'homologation de l'halauxifène-méthyl permet aux producteurs d'avoir accès à un herbicide appartenant à une nouvelle catégorie d'auxines synthétiques qui est semblable à d'autres auxines synthétiques, dans la mesure où il permet de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges tout en assurant un niveau élevé d'innocuité pour le blé de printemps, le blé d'hiver, le blé dur et l'orge; de plus, une fois mélangé en cuve avec d'autres herbicides agissant sur les mauvaises herbes à feuilles larges et les graminées, il permettra de lutter contre un large spectre de mauvaises herbes en une seule application.

L'homologation de l'halauxifène-méthyl au Canada fait partie d'un examen conjoint mondial auquel participent aussi les États-Unis et l'Australie. Une demande distincte d'homologation a également été présentée à l'Union européenne. L'homologation permettra aux producteurs canadiens d'avoir accès à un nouvel herbicide en même temps que leurs homologues américains, ce qui leur permettra d'être concurrentiels sur le marché mondial.

5.3.2 Recensement des solutions de remplacement

Les herbicides sont les outils les plus courants pour lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges et les graminées dans les champs où des céréales comme le blé de printemps, le blé dur, le blé d'hiver et l'orge sont cultivées. Les herbicides qui peuvent être appliqués sur le blé et l'orge contiennent des matières actives ayant un mode d'action parmi les suivants :

- groupe 1, comme le tralkoxydime (Achieve, Bison, Challenger, etc.), le clodinafop-propargyl (Horizon, Bullwhip, etc.), le pinoxaden (Axial), le fénoxaprop-p-éthyl (Puma, Cougar, Bengal, etc.), qui permettent de lutter principalement contre les graminées;
- groupe 2, comme le metsulfuron-méthyle, le thifensulfuron-méthyle + le tribénuron-méthyle, le thiencarbazone-méthyle (différentes préparations commerciales contenant différentes combinaisons de sulfonylurées), le flucarbazone (Everest), le florasulame (Florasulame Suspension, Frontline HTM, etc.), le pyroxsulame (Simplicity), qui permettent de lutter principalement contre les mauvaises herbes à feuilles larges et, dans une certaine mesure, contre les graminées;
- groupe 3, comme la trifluraline (Advance, Rival), qui permet de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges;
- groupe 4, comme le 2,4-D, le MCPA, le dicamba, le fluroxypyr, le clopyralide, etc. (divers produits), qui permettent de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges;
- groupe 5, comme le métribuzine (Lexone, Sencor, etc.), qui permet de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges;
- groupe 6, comme le bromoxynil (divers produits), qui permet de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges;

- groupe 11, comme l'amitrole (Amitrol 240 Liquid), qui permet de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges;
- groupe 14, comme le saflufénacil (Heat, Eragon), qui permet de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges;
- groupe 26, comme le difenzoquat (Avenge), qui permet de lutter contre la folle avoine;
- groupe 27, comme le pyrasulfotole (Infinity), qui permet de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges.

De nombreuses préparations commerciales homologuées pour l'utilisation sur le blé (blé de printemps et d'hiver, blé dur) et l'orge combinent deux matières actives ou plus ayant des modes d'action différents.

5.3.3 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée

L'halauxifène-méthyl est un herbicide de postlevée qui peut être utilisé à différentes doses d'application afin de cibler précisément certaines mauvaises herbes. Il permet de lutter contre d'importantes mauvaises herbes à feuilles larges et offre aux producteurs la possibilité de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges et les graminées au moyen d'une seule application sur le blé de printemps, le blé d'hiver, le blé dur et l'orge quand il est mélangé en cuve avec divers herbicides énumérés sur l'étiquette des trois préparations commerciales. Les intervalles à respecter avant une culture de rotation sont souples, et de nombreuses cultures peuvent être ensemencées 10 mois après l'application du produit.

5.3.4 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance

L'halauxifène-méthyl est la première substance d'une nouvelle catégorie d'auxines synthétiques, les arylpicolinates, qui agissent par le mécanisme d'une auxine synthétique (groupe O de l'HRAC, groupe 4 de la WSSA). Peu de cas de résistance aux herbicides du groupe 4 ont été signalés au Canada (ortie royale en Alberta et moutarde des champs au Manitoba); l'halauxifène-méthyl peut constituer un outil de gestion efficace permettant de lutter contre des biotypes de mauvaises herbes résistantes aux inhibiteurs de l'ALS (groupe B de l'HRAC, groupe 2 de la WSSA), au glyphosate (groupe G de l'HRAC, groupe 9 de la WSSA) et à la triazine (groupe C1 de l'HRAC, groupe 5 de la WSSA).

6.0 Politique s'appliquant aux produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques (PGST) est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, en d'autres termes, qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans le cadre de l'examen, l'halauxifène-méthyl et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[5] et en fonction de critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- L'halauxifène-méthyl ne répond pas à tous les critères de la voie 1 et n'est donc pas considéré comme une substance de la voie 1. Veuillez consulter le tableau 25 de l'annexe I pour obtenir une comparaison avec les critères de la voie 1.

- L'halauxifène-méthyl ne forme aucun produit de transformation qui répond à tous les critères de la voie 1. Les principaux produits de transformation, le X11393729, le X11449757 et le X11406790, ne répondent pas aux critères de bioaccumulation, d'après les valeurs de K_{oc} de -1,01 à 0,42, < 0,3 et < 0,3 à 0,96 pour le X11393729, le X11449757 et le X11406790, respectivement. Les produits de dégradation 1, 2, 4, 10, 11 et 14 sont les principaux produits formés uniquement par la phototransformation en milieu aqueux (concentrations maximales de 41,2 % de la DA pour le produit de dégradation 1, et de 11,5-15,7 % de la DA pour les produits de dégradation 2, 4, 10, 11 et 14). Ces produits de dégradation ne devraient pas être formés en quantités importantes dans l'environnement, puisque la phototransformation en milieu aqueux ne se produit que dans la couche supérieure des eaux claires. En outre, puisqu'il s'agit de composés polaires et que le facteur de bioconcentration (FBC) du composé d'origine est faible (183-214), ces produits de dégradation ne devraient pas répondre aux critères de bioaccumulation.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement tenue à jour dans la Gazette du Canada[6]. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives

---

5 DIR99-03, Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques.

6 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. Partie 1 – Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 – Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 – Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

7 NOI2005-01, Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires.

DIR99-03 et DIR2006-02[8], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- L'halauxifène-méthyl de qualité technique et les préparations commerciales, les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A, ne contiennent aucun produit de formulation ni contaminant préoccupant pour la santé ou l'environnement figurant dans la *Gazette du Canada*. Cependant, la préparation commerciale herbicide Pixxaro A contient un distillat aromatique du pétrole. Par conséquent, l'étiquette de la préparation commerciale herbicide Pixxaro A devra comprendre l'énoncé suivant : « Ce produit contient des distillats aromatiques du pétrole qui sont toxiques pour les organismes aquatiques. »

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques présentée pour l'halauxifène-méthyl et l'halauxifène acide est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui peuvent découler d'une exposition. Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé chez les rats et les souris après l'administration à long terme d'une dose d'halauxifène acide. Aucun effet lié au traitement ni aucun signe de sensibilité chez les jeunes n'ont été observés au cours de l'étude de toxicité pour la reproduction menée avec l'halauxifène acide. L'halauxifène acide n'est pas neurotoxique, et aucun signe d'immunotoxicité n'a été observé après le traitement par l'halauxifène-méthyl. Au cours des études à court et à long termes menées sur des animaux de laboratoire, le principal organe cible de l'halauxifène-méthyl était le foie, tandis que les principaux organes cibles de l'halauxifène acide étaient les reins et la vessie. Une incidence accrue des pertes fœtales a été observée après un traitement durant la gestation par l'halauxifène acide (rats) et l'halauxifène-méthyl (lapins). Grâce à l'évaluation des risques, on peut protéger la population humaine contre les effets toxiques mentionnés ci-dessus en veillant à ce que le degré d'exposition soit bien inférieur à la dose la plus faible à laquelle ces effets ont été observés chez les animaux.

Les travailleurs qui mélangent, chargent ou appliquent l'herbicide GF-2685, Paradigm ou Pixxaro A et les travailleurs qui entrent dans des champs traités ne devraient pas être exposés à des concentrations d'halauxifène-méthyl présentant un risque inacceptable si les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A sont utilisés conformément au mode d'emploi sur l'étiquette. L'équipement de protection individuelle recommandé sur l'étiquette produit protège adéquatement les travailleurs.

[8] DIR2006-02, Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.

La nature des résidus chez les végétaux et les animaux est bien comprise. Les résidus définis aux fins d'application de la loi et d'évaluation de l'exposition alimentaire sont l'halauxifène-méthyl dans les produits végétaux et l'halauxifène-méthyl et le métabolite X11449757 dans les matrices animales. L'emploi proposé de l'halauxifène-méthyl sur le blé et l'orge ne constitue pas un risque préoccupant pour la santé en ce qui concerne l'exposition alimentaire chronique ou aiguë (aliments et eau potable) pour l'un ou l'autre des segments de la population, notamment les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. La quantité de données sur les résidus dans les cultures qui a été passée en revue est suffisante pour qu'on puisse recommander une LMR. L'ARLA recommande que la LMR suivante soit précisée pour les résidus d'halauxifène-méthyl.

Denrée	LMR recommandée (ppm)
Orge, blé	0,01

7.2 Risques pour l'environnement

L'utilisation de l'herbicide GF-2685, dont la matière active est l'halauxifène-méthyl, peut représenter un risque pour les plantes terrestres non ciblées et pour les macrophytes aquatiques à racines. Par conséquent, des zones tampons pour l'application en pulvérisation visant à protéger les habitats aquatiques et terrestres sensibles contre la dérive de pulvérisation ainsi que des énoncés sur l'étiquette visant à informer les utilisateurs des risques potentiels pour l'environnement sont requis.

L'utilisation de la préparation commerciale herbicide Paradigm, dont les matières actives sont l'halauxifène-méthyl et le florasulame, peut représenter un risque pour les plantes terrestres et les plantes vasculaires aquatiques non ciblées. Le risque peut être atténué au moyen d'énoncés sur l'étiquette et de zones tampons pour l'application en pulvérisation visant à protéger les habitats terrestres et aquatiques sensibles. Il existe un risque de lessivage du florasulame et de son principal produit de transformation dans le sol, le 5-hydroxy-XDE-570. De plus, ce dernier peut rester dans le sol jusqu'à la saison de croissance suivante. Des énoncés doivent être apposés sur l'étiquette de l'herbicide Paradigm pour informer les utilisateurs du risque de lessivage et d'effet résiduel jusque dans la saison de croissance suivante.

L'utilisation de la préparation commerciale herbicide Pixxaro A, dont les matières actives sont l'halauxifène-méthyl et le fluroxypyr (sous forme d'ester de méthylheptyl), peut représenter un risque pour les plantes terrestres et les plantes vasculaires aquatiques non ciblées. Le risque peut être atténué au moyen d'énoncés sur l'étiquette et de zones tampons pour l'application en pulvérisation visant à protéger les habitats terrestres et aquatiques sensibles. L'herbicide Pixxaro A contient des distillats aromatiques du pétrole qui sont toxiques pour les organismes aquatiques. Des énoncés doivent être apposés sur l'étiquette de l'herbicide Pixxaro A pour informer les utilisateurs des risques potentiels.

7.3 Valeur

En résumé, d'après les données d'essai disponibles, les utilisations proposées ont une valeur. L'homologation de l'halauxifène-méthyl permettra aux producteurs d'avoir accès à un herbicide qui appartient à une nouvelle catégorie d'auxines synthétiques, qui a un bon profil d'innocuité, qui permet de lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges dans les cultures de blé de printemps, de blé d'hiver, de blé dur et d'orge, et qui peut être mélangé en cuve avec d'autres herbicides agissant sur les mauvaises herbes à feuilles larges et les graminées afin de lutter contre un large spectre de mauvaises herbes en une seule application.

8.0 Décision d'homologation proposée

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation de l'herbicide technique XDE-729 Methyl et des préparations commerciales associées, les herbicides GF-2685, Paradigm et Pixxaro A, contenant la matière active de qualité technique halauxifène-méthyl, pour lutter contre les mauvaises herbes à feuilles larges annuelles dans les cultures de céréales (blé de printemps, blé d'hiver, blé dur et orge de printemps).

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine et l'environnement.

Liste des abréviations

$^{1/n}$	exposant pour la formule de Freundlich
°C	degré Celsius
µg	microgramme
µL	microlitre
µm	micromètre
♂, ♀	mâle, femelle
2,4-D	acide 2,4-dichlorophénoxyacétique
3-MC	3-méthylcholanthrène
abs	valeur absolue
ADME	absorption, distribution, métabolisme et élimination
AhR	récepteur d'hydrocarbures aryliques
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ALS	acétolactate synthase
ALT	alanine aminotransférase
AME	absorption, métabolisme et élimination
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARNm	acide ribonucléique messager
ARTF	Agricultural Re-entry Task Force
ASC	aire sous la courbe
AST	aspartate aminotransférase
atm	atmosphère
BBCH	Biologishe Bundesanstalt, Bundessortenamt and Chemical industry
BrdU	bromodésoxyuridine
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CE3	concentration estimée qui est nécessaire pour induire une réponse positive minimale dans le cadre d'un essai de sensibilisation (IS=3)
CE_{50}	concentration efficace requise pour observer une réduction de 50 % de la population
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CIM	cote d'irritation maximale
CL_{50}	concentration létale pour 50 % de la population
cm	centimètre
cm^2	centimètre carré
cm^3	centimètre cube
C_{max}	concentration plasmatique maximale
C_{min}	concentration plasmatique minimale
CMM	cote moyenne maximale
CPL-SM/SM	chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
CPLHP	chromatographie en phase liquide à haute performance
CPO	cinétique de premier ordre
CPODP	cinétique de premier ordre double en parallèle
CQM	cloquintocet-mexyl
CSEO	concentration sans effet observé
CSL	compteur (ou comptage) à scintillation liquide
CT	coefficient de transfert

CYP	cytochrome P450; l'abréviation désigne un sous-type lorsqu'elle est utilisée comme préfixe
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAL_{50}	dose d'application létale pour 50 % de la population
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DAP	délai avant la plantation
DARf	dose aiguë de référence
DD_5	dose dangereuse pour 5 % des espèces
DE_{25}	dose efficace requise pour observer une réduction de 25 % de la population
DE_{50}	dose efficace requise pour observer une réduction de 50 % de la population
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale pour 50 % de la population
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSE	distribution de la sensibilité d'une espèce
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
e.a.	équivalent acide
EC	concentré émulsifiable
EJE	exposition journalière estimée
ELGL	essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques
ELISA	procédé immunochimique d'absorption enzymatique
EPA	Environmental Protection Agency
EPI	équipement de protection individuelle
EVOI	équation de vitesse d'ordre indéterminé
FBC	facteur de bioconcentration
FG	facteur global d'évaluation
g	gramme
GR	globules rouges
h	heure
ha	hectare
Hb	hémoglobine
Ht	hématocrite
HDL	lipoprotéines de haute densité
Hg	mercure
HRAC	Herbicide Resistance Action Committee
IS	indice de stimulation
ITE	2-(1'*H*-indole-3'-carbonyl)-thiazole-4-carboxylate de méthyle
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
IV	voie intraveineuse
j	jour
JAT	jour après le traitement
JG	jour de gestation
JL	jour de lactation
JPN	jour postnatal
K_{co}	coefficient de partage carbone organique:eau
K_d	coefficient de partage sol:eau
K_f	coefficient de Freundlich

K_{fco}	coefficient d'adsorption de Freundlich normalisé par rapport à la teneur en carbone organique
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol:eau
L	litre
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LDL	lipoprotéines de basse densité
LIQ	limite inférieure de quantification
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m^2	mètre carré
m^3	mètre cube
m.a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
MCPA	acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mL	millilitre
mm	millimètre
mmol	millimole
MPEEC	moyenne la plus élevée des essais au champ
m/z	rapport masse/charge d'un ion
ND	non déterminé
NF	donnée non fournie
nm	nanomètre
NP	niveau préoccupant
NZB	néo-zélandais blanc
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
Pa	pascal
PB	phénobarbital
PBPK	modèle pharmacocinétique fondé sur la physiologie
p.c.	poids corporel
PEHD	polyéthylène haute densité
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PH	phényl
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pK_a	constante de dissociation
p/p	rapport en poids
ppm	partie par million
p.s.	poids sec
PY	pyridine
QR	quotient de risque
rel	valeur relative
RFFA	résidus foliaires à faible adhérence
RRT	résidu radioactif total
SC	concentré soluble
SM	spectrométrie de masse
SM/SM	spectrométrie de masse en tandem

s.o.	sans objet (ou donnée non fournie)
SRBC	hématies de mouton
STJ	superficie traitée par jour
$t_{1/2}$	demi-vie
$t_{1/2\alpha}$	phase alpha, ou demi-vie de distribution
$t_{1/2\beta}$ ou $t_{1/2}$	phase bêta, ou demi-vie d'élimination
TD_{50}	temps de dissipation de 50 % (temps requis pour observer une diminution de 50 % de la concentration)
TD_{90}	temps de dissipation de 90 % (temps requis pour observer une diminution de 90 % de la concentration)
TG	triglycérides
TIA	taux d'ingestion alimentaire
TK	toxicocinétique
UV	ultraviolet
VGM	volume globulaire moyen
VLI	validation par un laboratoire indépendant
v/v	dilution en volume par volume
WDG	granulé hydrodispersible
WSSA	Weed Science Society of America

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1a Analyse des résidus dans des matrices environnementales

Matrice	Analyte	Transition	Méthode	LQ	Référence (n° de l'ARLA)
Sol	Composé d'origine	m/z 345→250	CPLHP-SM/SM	0,05 µg/kg dans le sable, le loam argileux, le loam limoneux et l'argile	2226437, 2226438
	XDE-729 acide	m/z 331→250			
	X11449757	m/z 317→236			
Sédiments	Extrapolation à partir des résultats obtenus dans le sol				
Eau	Composé d'origine	m/z 345→285	CPLHP-SM/SM	0,05 µg/L dans l'eau potable, les eaux souterraines et les eaux de surface	2226439, 2226440
	XDE-729 acide	m/z 331→250			
	X11449757	m/z 317→236			
	X11406790	m/z 331→236			

Tableau 1b Analyse des résidus dans des matrices végétales et animales

Matrice	N° de la méthode	Analyte	Méthode	LQ		Référence (n° de l'ARLA)
Végétaux	110005	Ester méthylique d'halauxifène (halauxifène-méthyl) et halauxifène acide	CPL-SM/SM	0,01 ppm	Navet (racine); fourrage de blé; grain, foin et paille d'orge et de blé; graine de canola; graine de soja; pommes; oranges; fractions de grains aspirées de blé; produits transformés de blé (son total, pain de grains entiers, farine, germe, gluten, remoulages bis et amidon)	2226432
	110004 (Méthode d'analyse réglementaire)	Ester méthylique d'halauxifène (halauxifène-méthyl) et halauxifène acide	CPL-SM/SM	0,01 ppm pour chaque analyte	Fourrage de blé, farine de blé, huile de canola	2226433, 2226435

Matrice	N° de la méthode	Analyte	Méthode	LQ		Référence (n° de l'ARLA)
Animaux d'élevage	110505	Halauxifène-méthyl, halauxifène acide et X11449757	CPL-SM/SM	0,01 ppm pour chaque analyte	Lait entier, lait écrémé, crème, muscle, foie, reins, tissu adipeux sous-cutané, graisse mésentérique et graisse périrénale.	2226442, 2226441.

Tableau 2 Profil de toxicité des préparations commerciales contenant de l'halauxifène-méthyl

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.)

Type d'étude, animal	Résultats de l'étude	Référence (n° de l'ARLA)
Herbicide GF-2685		
Toxicité aiguë par voie orale Rats Fischer 344	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. (♀) Toxicité très faible	2226179
Toxicité aiguë par voie cutanée Rats Fischer 344	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité très faible	2226180
Toxicité aiguë par inhalation (par voie intranasale uniquement) Rats Fischer 344	CL_{50} > 5,16 mg/L Toxicité très faible	2226183
Irritation cutanée Lapins NZB	CMM (24, 48, 72 h) = 2,4/8 Irritation légère	2226185
Irritation oculaire Lapins NZB	CMM (24, 48, 72 h) = 0,4/110 Irritation minime	2226187
Sensibilisation cutanée (ELGL) Souris CBA/J	Données présentant une grande variabilité; résultats de fiabilité douteuse. IS = 1,0, 1,0, 2,2 (1♀ = 5,5), 1,9 (1♀ = 3,0) (Témoin positif : IS = 6,0) Sensibilisant cutané potentiel	2226189

Type d'étude, animal	Résultats de l'étude	Référence (n° de l'ARLA)
Herbicide Paradigm		
Toxicité aiguë par voie orale Rats Wistar	DL50 > 5 000 mg/kg p.c. (♀) Toxicité très faible	2226247
Toxicité aiguë par voie cutanée Rats Wistar	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité très faible	2226248
Toxicité aiguë par inhalation (par voie intranasale uniquement) Rats Wistar	CL_{50} > 2,27 mg/L Toxicité très faible	2226249
Irritation cutanée Lapins NZB	CMM (24, 48, 72 h) = 0,1/8 Irritation minime	2226250
Irritation oculaire Lapins NZB	CMM (24, 48, 72 h) = 0,9/110 Irritation minime	2226251
Sensibilisation cutanée (ELGL) Souris CBA/J	Positif : IS = 1,0, 1,6, 2,3, 3,8 (EC_{50} = 37,5 %) (Témoin positif : IS = 11,6) Sensibilisant cutané	2226252
Herbicide Pixxaro A		
Toxicité aiguë par voie orale Rats Fischer 344	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité très faible	2226305
Toxicité aiguë par voie cutanée Rats Fischer 344	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité très faible	2226306
Toxicité aiguë par inhalation (par voie intranasale uniquement) Rats Fischer 344	CL_{50} > 5,57 mg/L Toxicité très faible	2226307
Irritation cutanée Lapins NZB	CMM (24, 48, 72 h) = 1,7/8 Irritation légère	2226308

Type d'étude, animal	Résultats de l'étude	Référence (n° de l'ARLA)
Irritation oculaire Lapins NZB	CMM (24, 48, 72 h) = 28,2/110 Irritation modérée	2226309
Sensibilisation cutanée (ELGL) Souris CBA/J	Positif : IS = 1,0, 0,9, 2,4, 5,2 (CE_{50} = 41 %) (Témoin positif : IS = 2,4) Sensibilisant cutané	2226310

Tableau 3 Profil de toxicité de l'halauxifène-méthyl technique et de l'halauxifène acide
(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.) Tout effet sur le poids d'un organe concerne le poids absolu de l'organe ainsi que le poids relatif de cet organe par rapport au poids corporel, à moins d'indication contraire.

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Métabolisme et toxicocinétique Halauxifène acide (aussi appelé XR-729 acide) Absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) Rats Fischer 344 et souris CD-1 ARLA n° 2226444	Une étude prospective randomisée, ouverte, avec évaluation à l'insu des critères d'évaluation (étude PROBE) visant à déterminer le profil ADME du [^{14}C]-XR-729 acide chez le rat (2/sexe) et la souris (4/sexe) a été menée par voie orale à une dose unique de 100 mg/kg p.c. Des échantillons de sang (plasma et GR) et d'excrétats de rat, et des échantillons d'excrétats de souris ont été prélevés à différents temps d'observation jusqu'à 72 heures après l'administration. On a recherché le composé d'origine et les métabolites dans les échantillons d'urine prélevés au cours des 12 heures suivant l'administration. On a également recherché le composé d'origine et les métabolites dans des échantillons de plasma prélevés à la concentration plasmatique maximale (t_{max}; 0,5 heure après l'administration, selon l'estimation chez le rat) sur 2 rats (1/sexe) et 4 souris (2/sexe) exposés par voie orale au [^{14}C]-XR-729 acide à raison de 100 mg/kg p.c. Le [^{14}C]-XR-729 acide radiomarqué administré par voie orale a été rapidement absorbé dans le tube digestif chez le rat et la souris, à un t_{max} d'environ 0,5 heure et éliminé principalement dans l'urine. Le taux d'absorption du radiomarqueur dans le tube digestif chez le rat mâle était le même que chez le rat femelle. La quantité totale éliminée dans l'urine représentait 65 % à 75 % de la dose chez le rat, et 65 % à 66 % de la dose chez la souris, la plus grande partie ayant été éliminée dans les 12 heures suivant l'administration. La quantité éliminée dans les matières fécales était de 12 % à 21 % chez le rat et de 19 % à 20 % chez la souris. La courbe d'élimination du radiomarqueur du plasma était biexponentielle chez le rat; la demi-vie de distribution, ou phase alpha ($t_{½\alpha}$), était de 0,14 heure, ce qui indique une distribution rapide dans les tissus, et la demi-vie d'élimination, ou phase bêta, ($t_{½\beta}$) variait de 3,37 heures chez le mâle à 3,67 heures chez la femelle.

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	L'élimination du radiomarqueur des globules rouges (GR) suivait une courbe monoexponentielle; la demi-vie ($t_{½}$) était de 0,84 heure chez le mâle et de 0,77 heure chez la femelle. Dans les échantillons d'urine prélevés à 12 heures, huit pics ont été détectés, mais un seul 'représentait plus de 5 % de la dose : il s'agit du XR-729 acide (le composé d'origine). À titre indicatif, quatre métabolites ont été identifiés : le conjugé glucuronide du XR-729 *O*-déméthylé, le conjugué sulfate du XR-729 *O*-déméthylé, le XR-729 *O*-déméthylé et le conjugué acyl-glucuronide du composé d'origine XR-729. Les profils métaboliques étaient similaires chez les deux sexes et d'une espèce à l'autre. Le XR-729 acide sous forme inchangée était le principal composant présent dans tous les extraits plasmatiques prélevés à la C_{max}; l'extrait plasmatique de souris mâle contenait aussi le conjugué acyl-glucuronide du XR-729 acide, lequel représentait environ 7,5 % du radiomarqueur récupéré.
Métabolisme et toxicocinétique Halauxifène acide (sous forme de sel de sodium, aussi appelé XDE-729 acide et XDE-729 sel de Na) Absorption, métabolisme et élimination (AME) Chiens Beagle ARLA no 2226445	Dans une étude non exigée, 6 chiens Beagle (3 mâles et 3 femelles) ont reçu par gavage (voie orale) du [^{14}C]-XDE-729 sous forme de sel de sodium à raison de 50 mg/kg p.c. Des échantillons de plasma et d'excrétats ont été prélevés à différents temps d'observation, jusqu'à 168 heures suivant l'administration, pour la détermination du profil d'AME. Pour caractériser et quantifier le XDE-729 acide (composé d'origine) et les métabolites, on a analysé des échantillons d'urine et de matières fécales prélevés 168 heures suivant l'administration ainsi que des échantillons de plasma prélevés à la C_{max} et à la ½C_{max}. La concentration plasmatique maximale a été atteinte un peu plus tôt chez les femelles que chez les mâles (t_{max} moyen : 0,7 h chez les femelles et 1,3 h chez les mâles) et était légèrement plus élevée chez les femelles (143 µg-éq. Na/g) que chez les mâles (118 µg-éq. Na/g). La majeure partie du radiomarqueur (^{14}C) avait était éliminée du plasma 6 heures après l'administration. L'élimination du radiomarqueur du plasma suivait une courbe biphasique : la demi-vie de distribution ($t_{½\alpha}$) était de 1 h, ce qui indique une distribution rapide vers les tissus, et la demi-vie d'élimination ($t_{½\beta}$) était de 9 à 12 h. Le XDE-729 acide était le principal composant radiomarqué présent dans le plasma. L'ASC_{24} était 2 à 4 fois plus élevée chez les chiens que chez les rats, lesquels avaient reçu 10 et 100 mg/kg p.c. de [^{14}C]-XDE-729 sel de Na, ce qui indique que l'exposition systémique au [^{14}C]-XDE-729 acide était plus élevée chez les chiens après l'administration d'une dose unique par voie orale. L'analyse des échantillons d'excrétats a révélé qu'environ 80 % de la dose a été excrétée dans l'urine en 168 h, la plus grande fraction ayant été excrétée en 12 h. La quantité éliminée dans les matières fécales représentait environ 10 % de la dose chez les mâles et environ 14 % de la dose chez les femelles, la majeure partie ayant été excrétée dans les

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	48 heures suivant l'administration. Au total, 95 % à 98 % de la dose a été récupérée dans les excrétats et les eaux de rinçage de la cage dans les 168 heures suivant l'administration, ce qui révèle un bon bilan massique. Le XDE-729 acide était le principal composant radiomarqué trouvé dans l'urine et les eaux de rinçage (77 % à 79 % de la dose); il était aussi présent dans les matières fécales en concentrations supérieures ou semblables à celles des autres métabolites identifiés. Les principaux métabolites récupérés dans l'urine, les matières fécales et le plasma étaient le XDE-729 *O*-déméthylé, les conjugués sulfate et glucose du XDE-729 *O*-déméthylé, l'hydroxy-XDE-729 et un conjugué acyl-glucuronide du XDE-729.
Métabolisme et toxicocinétique Halauxifène acide (sous forme de sel de sodium, aussi appelé XDE-729 acide et XDE-729 sel de Na) ou halauxifène-méthyl (aussi appelé XDE-729-méthyl) Absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME); bioéquivalence Rats Fischer 344 ARLA no 2226446	Cette étude, échelonnée sur 168 heures suivant l'administration, visait à déterminer le profil ADME du [^{14}C]-XDE-729 ([^{14}C]-(UL-phényl)-XDE-729 ou [^{14}C]-(2,6-pyridine)-XDE-729) sous forme de sel de sodium après une administration par voie orale (en dose unique ou en doses multiples de 10 mg/kg p.c.; en dose unique de 750 mg/kg p.c.) et par voie intraveineuse (IV; en dose unique de 10 mg/kg p.c.) à des groupes (n = 4) de rats F344/DuCrl mâles et femelles. De plus, on a déterminé le profil ADME du [^{14}C]-XDE-729-méthyl (la forme ester méthylique du XDE-729; 10 mg/kg p.c.) chez des rats F344/DuCrl mâles et femelles (n = 4/sexe) afin d'établir la bioéquivalence entre l'acide sous forme de sel de sodium (ci-après appelée XDE-729 acide pour éviter toute confusion) et les formes ester méthylique du XDE-729. Le XDE-729 acide administré par voie orale a été absorbé rapidement (t_{max} = 0,1 à 0,2 heure après l'administration d'une dose unique faible par voie orale et 0,3 à 1,8 heure après l'administration d'une dose unique élevée par voie orale). Le t_{max} dans le groupe ayant reçu la faible dose de XDE-729-méthyl par voie orale était légèrement plus long (0,44 à 0,50 heure) que dans le groupe ayant reçu la faible dose de XDE-729 acide par la même voie. Le pourcentage d'absorption de la forme acide administrée par voie orale dans tous les groupes ayant reçu une faible dose par voie orale s'élevait à au moins 77 % à 93 %, selon les quantités récupérées dans l'urine et les tissus autres que ceux du tube digestif, et était comparable à celui du groupe ayant reçu une faible dose de XDE-729-méthyl par voie orale (82 %). Le pourcentage d'absorption estimé à partir des quantités récupérées dans l'urine et les tissus autres que ceux du tube digestif était légèrement plus faible après l'administration d'une dose unique élevée de [^{14}C]-XDE-729 acide par voie orale (69 % à 73 %). Le pourcentage total du radiomarqueur récupéré chez tous les animaux s'élevait en moyenne à 102 % ± 3 % dans le groupe d'animaux exposés par voie orale et à 99 % ± 3 % dans le groupe d'animaux exposés par voie IV. La biodisponibilité absolue

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	par voie orale, déterminée par comparaison des données de l'ASC plasmatique obtenues à la faible dose par voie orale et par voie IV ([^{14}C]-(UL-phényl)-XDE-729 acide), était d'environ 100 % chez les rats femelles et mâles. La dose absorbée par voie orale a été excrétée rapidement, surtout dans l'urine (68 % à 92 % de la dose administrée ou DA dans les groupes d'animaux ayant été exposés par voie orale), et en pourcentage plus élevé dans l'urine des rats femelles que dans celle des rats mâles. La majeure partie de la dose éliminée dans l'urine (90 % à 99 %) a été excrétée dans les 24 heures suivant l'administration. Un plus faible pourcentage de la dose administrée par voie orale a été éliminé dans les matières fécales (11 % à 29 % dans les groupes exposés par voie orale). En ce qui concerne l'élimination du XDE-729 acide (les deux types) et du XDE-729-méthyl à faible dose administrés par voie orale, la dose éliminée dans l'urine et les matières fécales et les taux d'élimination dans les mêmes matières étaient comparables. Chez les rats exposés par voie orale à 750 mg de [^{14}C]-XDE-729 acide /kg p.c., on a constaté un taux d'élimination dans l'urine plus faible que chez les rats ayant reçu 10 mg de [^{14}C]-XDE-729 acide /kg p.c. Le XDE-729 acide administré par voie IV a aussi été rapidement et largement excrété dans l'urine (85 % à 88 % de la DA). La majeure partie de la dose éliminée dans l'urine (98 % à 99 %) a été excrétée dans les 24 heures suivant l'administration. Un pourcentage plus faible (11 % à 15 %) de la dose IV a été éliminé dans les matières fécales. Cent soixante-huit heures après l'administration, les concentrations dans les tissus allaient de non quantifiables à ''0,3 % de la DA, que la substance administrée par voie orale ait été le XDE-729 acide (dose faible unique, dose élevée unique, administrations multiples et dose faible unique de la molécule contenant un noyau pyridine) ou le [^{14}C]-XDE-729-méthyl (dose faible unique). Moins de 0,03 % de la dose de [^{14}C]-XDE-729 administrée par voie IV était encore présent dans les tissus 168 heures après l'administration. La C_{max} chez les rats ayant reçu par voie orale une dose unique de 10 mg de [^{14}C]-XDE-729 acide /kg p.c. (les deux types) ou de 10 mg de [^{14}C]-XDE-729-méthyl/kg p.c. était 1,6 à 3,6 fois plus faible dans le groupe d'animaux ayant reçu la forme méthyl. L'élimination du radiomarqueur du plasma a été rapide au cours de la phase alpha ($t_{½\alpha}$ = 0,5 à 0,9 heure), mais la phase bêta a été plus lente ($t_{½\beta}$ = 5 à 16 heures). Chez les rats ayant reçu par voie orale 750 mg de [^{14}C]-XDE-729 acide /kg p.c., la phase alpha était plus lente ($t_{½\alpha}$ = 2,7 à 4,3 heures), tandis que la phase bêta ($t_{½\beta}$ = 5,6 à 8,7 heures) était à l'intérieur des limites par comparaison avec le groupe ayant reçu 10 mg/kg p.c. de cette substance. La clairance du XDE-729 acide administré par voie IV était d'environ 0,5 mL/h/kg. À la dose élevée, l'ASC plasmatique était 2,0 à 2,6 fois plus élevée qu'attendue pour une

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	cinétique proportionnelle à la dose, ce qui indique une augmentation surproportionnelle de l'exposition systémique à la dose élevée. La cinétique non linéaire concorde avec la phase alpha plus longue dans le groupe d'animaux ayant reçu la dose de 750 mg/kg p.c. et avec la diminution des résidus éliminés dans l'urine 168 heures après l'administration, probablement en raison d'une redistribution plus lente à la dose élevée et d'une saturation de l'élimination. Le décours temporel de la radioactivité dans les GR était inférieur à celui des profils plasmatiques de la concentration en fonction du temps obtenus à des concentrations plus faibles. À la dose de 10 mg/kg p.c. (les deux types de noyau, les formes acide et méthyl) administrée par voie orale, les concentrations maximales dans les GR étaient 8 à 33 fois inférieures à celles mesurées dans le plasma. À la dose élevée (750 mg/kg p.c.), la C_{max} était 2 à 3 fois moins élevée que dans le plasma. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale, la concentration maximale et les demi-vies d'absorption dans les GR était comparable à celui des valeurs plasmatiques. Le temps de distribution, représenté par $t_{½\alpha}$, et d'élimination ($t_{½\beta}$) était plus court que dans le plasma dans les cinq groupes d'animaux exposés, sauf dans le groupe d'animaux ayant reçu la dose élevée, où le temps d'élimination ($t_{½\beta}$) était plus long dans les GR que dans le plasma. Les valeurs de l'ASC étaient largement inférieures à celles obtenues dans le plasma, et ce, dans les cinq groupes d'animaux exposés. Dans l'ensemble, la cinétique des formes acide et méthyl des substances d'essai était similaire chez les deux sexes. Les valeurs de clairance du XDE-729 acide administré par voie IV étaient plus élevées dans les GR (5 à 8 fois) que dans le plasma. Comme on l'a vu dans le plasma, une augmentation surproportionnelle de l'ASC a été observée dans les GR, de la dose faible à la dose élevée. Cependant, à la différence des résultats obtenus dans le plasma, la courbe non linéaire concordait avec la phase 'bêta plus longue dans le groupe d'animaux exposés à la dose de 750 mg/kg p.c. L'analyse des échantillons sanguins prélevés chez les animaux ayant reçu la forme méthyl de la substance d'essai a révélé la présence du XDE-729 acide, principalement, et l'absence du composé d'origine (ester), ce qui indique une hydrolyse rapide de l'ester in vivo. Bien que le XDE-729-méthyl présente une augmentation du t_{max} et une diminution de la C_{max} par comparaison avec le XDE-729 acide administré à la même dose (en mg/kg p.c.), leurs valeurs d'ASC sont similaires. Dans l'urine et les extraits fécaux des animaux ayant reçu le [^{14}C]-XDE-729 acide sous forme de sel de sodium, le principal composant radiomarqué présent était le XDE-729 acide. Le principal composant radiomarqué présent dans l'urine et les extraits fécaux des animaux ayant reçu du XDE-729-méthyl était le produit de l'hydrolyse, le XDE-729 acide. Les métabolites secondaires des deux substances d'essai sont un conjugué acyl-glucuronide du composé d'origine XDE-

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	729 (présent dans certains échantillons à plus de 5 % de la DA) ainsi que le XDE-729 *O*-déméthylé et les conjugués sulfate et glucuronide correspondants.
Toxicité aiguë par voie orale Halauxifène acide Rats Fischer 344 ARLA n° 2226447	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. (♀) Toxicité très faible
Toxicité aiguë par voie orale Halauxifène-méthyl Rats Fischer 344 ARLA no 2226448	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. (♀) Toxicité très faible
Toxicité aiguë par voie cutanée Halauxifène acide Rats Fischer 344 ARLA no 2226449	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité très faible
Toxicité aiguë par voie cutanée Halauxifène-méthyl Rats Fischer 344 ARLA no 2226450	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité très faible
Toxicité aiguë par inhalation Exemption demandée Halauxifène acide et halauxifène-méthyl ARLA no 2226453	La demande d'exemption a été acceptée en raison de l'incapacité de produire une atmosphère d'essai, incapacité due à l'obstruction du générateur d'aérosols, aux grandes dimensions des particules (DAMM > 4 µm) et à la grande variabilité de la concentration des aérosols dans l'enceinte.
Irritation cutanée Halauxifène acide Lapins NZB ARLA no 2226454	CMM (24, 48, 72 h) = 0,11/8 Irritation minime

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation cutanée Halauxifène-méthyl Lapins NZB ARLA n° 2226455	CMM (24, 48, 72 h) = 0/8 Non irritant
Irritation oculaire Halauxifène acide Lapins NZB ARLA no 2226456	CMM (24, 48, 72 h) = 1,1/110 Irritation minime
Irritation oculaire Halauxifène-méthyl Lapins NZB ARLA no 2226457	CMM (24, 48, 72 h) = 0/110 Non irritant
Sensibilisation cutanée (ELGL) Halauxifène acide Souris CBA/J ARLA no 2226458	Négatif; IS = 1,0, 0,7, 0,7, 1,1 (Témoin positif = 5,4) N'est pas un sensibilisant cutané
Sensibilisation cutanée (ELGL) Halauxifène-méthyl Souris CBA/J ARLA no 2226459	Négatif; IS = 1,0, 0,8, 0,9, 1,3 (Témoin positif = 3,5) N'est pas un sensibilisant cutané
Toxicité par exposition alimentaire (28 jours) Halauxifène acide Souris CD-1 ARLA no 2226464	**1 025/958 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↓ ALT sérique; ↓ poids des reins, ↑ dégénérescence des tubules rénaux, ↑ caryomégalie multifocale et nécrose focale au niveau du foie (♂) Aucun signe patent de saturation de la biodisponibilité systémique ou de l'élimination urinaire apparente à l'état stationnaire du composé d'origine. Légère diminution disproportionnelle de la concentration du composé d'origine dans l'urine à la dose maximale non nocive; pourrait être le signe d'une altération de la fonction rénale (♂)
Toxicité par exposition alimentaire (28 jours) Halauxifène acide	**734/982 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↓ p.c., de la prise de poids, CA, ↑ volume urinaire, ↓ densité de l'urine, ↑ poids rel de l'encéphale (secondaire à la ↓ p.c.), dégénérescence et hypertrophie des cellules épithéliales des tubules rénaux, vacuolisation de l'épithélium du tube

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	**Résultats de l'étude**
Rats Fischer 344 ARLA no 2226460	collecteur, hématopoïèse extramédullaire splénique; 1 ♂ maigre, thrombocytose, ↓ TG, ↑ poids rel des reins (♂); ↑ urine trouble, cristaux de phosphate dans le sédiment urinaire (♀) Absorption légèrement saturée aux trois concentrations les plus élevées. L'halauxifène acide a été éliminé rapidement, principalement dans l'urine, sous forme de composé d'origine. Les métabolites trouvés dans l'urine sont les conjugués glucuronide, sulfate et acyl-glucuronide.
Toxicité par exposition alimentaire (28 jours) Halauxifène-méthyl Rats Fischer 344 ARLA no 2226461	DSENO = 11/56 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 56/277 mg/kg p.c./jour (♂/♀) **≥ 56/56 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↑ poids du foie; hypertrophie hépatocellulaire (↑ éosinophilie cytoplasmique), ↑ nombre de figures mitotiques dans les hépatocytes, vacuolisation hépatocytaire (concorde avec une stéatose), hypertrophie des cellules folliculaires de la glande thyroïde (♂).
Toxicité par exposition alimentaire (28 jours) Halauxifène acide Chiens Beagle ARLA no 2226465	**≥ 80 mg/kg p.c./jour :** dégénérescence et régénération de l'épithélium des tubules rénaux (♂) **635/323 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↓ p.c. (♂ > ♀), ↓ CA, atrophie du thymus (attribué au stress); ↑ cholestérol (total, HDL), tonus musculaire atypique chez 1 ♂, ↓ GR, Hb, Ht, réticulocytes, ↑ cholestérol LDL, ↑ bilirubine, ↓ poids abs des épididymes, cœur, reins, rate, glande thyroïde/parathyroïdes (↓ pouvant être secondaire à l'effet sur le p.c.). L'autre ♂ présentait une fermeture atypique des paupières, ↑ AST; dégénérescence et régénération de l'épithélium des tubules rénaux (♀). Saturation de l'élimination chez les ♂ ayant reçu une dose élevée (a pu aussi survenir chez les ♀, mais être confondue en raison de la forte variabilité entre les deux échantillons); élimination de la forme acide plus efficace chez les ♀ que chez les ♂.

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	**Résultats de l'étude**
Toxicité par exposition alimentaire (90 jours) Halauxifène acide Souris CD-1 ARLA no 2226468	DSENO = 495/1 008 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 989 mg/kg p.c./jour (♂); non déterminé (♀) **989/1 008 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↑ neutrophiles dans le sang, toxicité au niveau de la vessie (2/10; inflammation aiguë, œdème sous-muqueux, hyperplasie de l'épithélium de transition, foyers multiples d'ulcération, cristaux), inflammation aiguë unilatérale des vésicules séminales chez 1 ♂ (secondaire à la toxicité vésicale) (♂). Cinétique linéaire dans le plasma et l'urine (forte variabilité observée dans l'urine chez les groupes d'animaux ayant reçu 495/512 mg/kg p.c./jour); ~ 32 % à 47 % de la dose dans l'urine prélevée à 24 h; aucune différence sexuelle apparente.
Toxicité par exposition alimentaire (90 jours) Halauxifène acide Rats Fischer 344 ARLA no 2226467	DSENO = 262/252 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 782/758 mg/kg p.c./jour (♂/♀) **782/758 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↑ volume urinaire, ↓ densité de l'urine, toxicité rénale (nécrose, ↑ figures mitotiques, hypertrophie des cellules épithéliales du tube collecteur, vacuolisation de l'épithélium du tube collecteur au niveau des papilles du rein (♂ > ♀); ↓ p.c., prise de poids, ↑ poids rel de la glande thyroïde, des reins et de l'encéphale (secondaire à ↓ p.c.), ↑ dilatation des tubules et dégénérescence de l'épithélium (♂); cristaux amorphes dans le sédiment urinaire (♀). Cinétique proportionnelle à la dose dans la TK plasmatique; cinétique de l'excrétion urinaire non linéaire chez les ♀ entre les doses de 252 et de 758 mg/kg p.c./jour.
Toxicité par exposition alimentaire (90 jours) Halauxifène-méthyl Rats Fischer 344 ARLA no 2226466	DSENO = 10/10 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 53/52 mg/kg p.c./jour (♂/♀) **≥ 53/52 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↑ vacuolisation hépatocytaire (concorde avec la stéatose; grade très léger accompané d'une ↑ gravité avec la dose) (♂); ↑ poids du foie, ↑ cholestérol (♀).

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité par exposition alimentaire (90 jours) Halauxifène acide Chiens Beagle ARLA no 2226469	DSENO = 81/80 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 424/415 mg/kg p.c./jour (♂/♀) **424/415 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↓ p.c., prise de poids, ↓ GR, Hb, Ht, ↓ poids du thymus, dégénérescence et régénération de l'épithélium des tubules rénaux, dégénérescence de l'épithélium du tube collecteur, granulomes focaux dans le cortex ou la médulla, atrophie du tissu lymphoïde du thymus, hyperplasie de la moelle osseuse, ↑ myélopoïèse; ↓ CA, chez 1 ♀ : ↑ stabs neutrophiles et lymphocytes réactifs; mais chez 1 autre ♀, absence de neutrophiles matures, ↓ stabs neutrophiles, ↑ lymphocytes réactifs, monocytes (myélopoïèse inefficace, arrêt de la maturation des neutrophiles au stade de stab), ↑ poids du foie, hématopoïèse extramédullaire au niveau du foie et de la rate (♀). Saturation de l'élimination à la dose élevée. Cependant, cinétique non linéaire pour les doses quotidiennes par voie générale (ASC_{24h}); statistiquement significative uniquement chez les ♀, et cinétique non linéaire pour la dose totale excrétée en 24 h dans l'urine; statistiquement significative uniquement chez les ♂.
Toxicité par exposition alimentaire (1 an) Halauxifène acide Chiens Beagle ARLA no 2226470	DSENO = 82/17 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 355/90 mg/kg p.c./jour (♂/♀) **90 mg/kg p.c./jour :** dégénérescence de l'épithélium accompagnée d'une régénération des tubules proximaux et distaux (rein), dégénérescence de l'épithélium du tube collecteur, glomérulosclérose multifocale (♀) **355 mg/kg p.c./jour :** dégénérescence de l'épithélium accompagnée d'une régénération des tubules proximaux et distaux (rein), dégénérescence de l'épithélium du tube collecteur, glomérulosclérose multifocale, granulomes au niveau du cortex rénal; fibrose multifocale du cortex rénal (♂). Cinétique supralinéaire chez les ♂ (13 semaines), chez les deux sexes (26 semaines). L'évaluation au temps d'observation de 52 semaines n'a pas eu lieu en raison du nombre trop faible d'échantillons de plasma et du fait que les concentrations plasmatiques à la phase terminale (après un jeûne de 16 h) étaient inférieures à la LQ. La quantité excrétée dans l'urine sur une période de 24 h suivait une courbe linéaire aux 3 doses chez les ♀ et variait de 500 à 2 500 ppm chez les ♂. Les concentrations urinaires étaient supralinéaires chez les ♂ ayant reçu la dose élevée, à tous les temps d'observation.

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité par exposition cutanée (28 jours) Halauxifène acide Rats Fischer 344 ARLA no 2226471	DSENO = 1 000 mg/kg p.c./jour DMENO : non déterminée. Aucun effet lié au traitement jusqu'à la dose limite.
Toxicité par exposition cutanée (21/28 jours) Exemption demandée Halauxifène-méthyl ARLA no 2279917	Demande d'exemption acceptée, car l'exposition à l'halauxifène-méthyl sous forme acide devrait être la plus importante (voir document de l'ARLA no 2226471).
Toxicité par inhalation (28 jours) Exemption demandée ARLA no 2279916	Demande d'exemption acceptée, compte tenu de ce qui suit : • volatilité faible : pression de vapeur $5,9 \times 10^{-9}$ Pa ($4,4 \times 10^{-11}$ mm Hg) à 25 °C, ce qui est < 1×10^{-4} kPa ($7,5 \times 10^{-4}$ mm Hg) à 20-30 °C (le seuil de volatilité nulle). • grandes dimensions des particules d'aérosols : Dans une étude de toxicité aiguë par inhalation menée avec l'halauxifène-méthyl ou sa forme acide, les tentatives répétées de générer des aérosols stables et respirables ont échoué pour l'une ou plusieurs des raisons suivantes : faibles concentrations d'aérosols, grandes dimensions des particules (DAMM > 4 µm), obstruction du matériel de génération des aérosols, variation des concentrations et/ou libération inefficace de la substance d'essai. • catégorie de toxicité IV/extrapolation de la ME : toxicité aiguë très faible.
Oncogénicité (78 semaines) Halauxifène acide Souris CD-1 ARLA no 2226485	DSENO = 50 mg/kg p.c./jour DMENO = 251 mg/kg p.c./jour **≥ 251/251 mg/kg p.c./jour :** ↑ inflammation subaiguë à chronique de la vessie, présence de calculs microscopiques dans la lumière de la vessie (♂); ↓ prise de poids, ↑ hypertrophie des cellules intercalaires du rein (♀)
Études combinées de toxicité chronique et d'oncogénicité (2 ans) par l'alimentation Halauxifène acide Rats Fischer 344 ARLA no 2226483	DSENO = 101/20 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 404/102 mg/kg p.c./jour (♂/♀) **≥ 102 mg/kg p.c./jour :** ↑ hyperplasie de l'épithélium du bassinet rénal (24 mois) (♀) **≥ 404/407 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↑ volume urinaire, ↓ densité de l'urine, ↑ poids des reins, ↑ toxicité rénale (hypertrophie de l'épithélium du tube collecteur, augmentation du nombre de figures mitotiques dans les cellules épithéliales du tube collecteur (♂, 12 mois uniquement), inflammation interstitielle chronique de la médulla,

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	hyperplasie de l'épithélium du bassinet (♀, 12 mois), vacuolisation des cellules épithéliales du tube collecteur dans les papilles du rein, légère nécrose de l'épithélium du tube collecteur et des cellules de l'épithélium tubulaire individuelles (24 mois); ↓ p.c. à la fin de l'étude, hypertrophie de la zone glomérulée des glandes surrénales, présence de calculs dans le bassinet du rein, dégénérescence et régénération de l'épithélium des tubules rénaux, effets sur la vessie (hyperplasie étendue de l'épithélium de transition, inflammation subaiguë à chronique de la sous-muqueuse située sous l'épithélium hyperplasique, présence de calculs microscopiques dans la lumière de la vessie) (♂). La forme acide était présente dans le plasma et l'urine, et la relation dose-concentration de cette forme était linéaire. Sauf dans le groupe d'animaux mâles, à 6 mois, chez lesquels les concentrations plasmatiques (en fonction de la dose) se sont révélées sublinéaires à 633 mg/kg p.c./jour. Chez les animaux (à jeun depuis la veille) sacrifiés au terme de l'essai, les concentrations plasmatiques étaient très faibles ou < LIQ. **Aucun signe d'oncogénicité**
Toxicité pour la reproduction ou le développement (détermination des doses), par l'alimentation Halauxifène acide Rats Sprague-Dawley ARLA no 2226495	**754/535 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↑ hypertrophie et hyperplasie multifocales de la couche de cellules épithéliales bordant le tube collecteur du rein, accompagnées d'une caryomégalie nucléaire, ↑ nécrose des cellules épithéliales individuelles du tube collecteur, ↑ nombre de figures mitotiques dans les cellules épithéliales du tube collecteur, dilatation des tubules, ↑ dilatation des tubules avec inflammation (♀ > ♂); ↓ p.c. gestationnel, ↓ prise de poids (♀), 1 ♀ sacrifiée avant la fin de l'étude, au jour 20, à cause d'une ↓ p.c. (lésions rénales constatées à la nécropsie). **1 000 mg/kg p.c./jour :** ↓ p.c., ↓ CA, production fécale (étude cessée le jour 8). Au JPN 4, les concentrations plasmatiques chez les petits étaient plus faibles que chez les mères.
Toxicité pour la reproduction sur deux générations, par l'alimentation Halauxifène acide Rats Sprague-Dawley ARLA no 2226496	DSENO parents = 104/103 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO parents = 465/465 mg/kg p.c./jour (♂/♀) **465/465 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↑ toxicité rénale (hypertrophie et hyperplasie des cellules épithéliales du tube collecteur, hyperplasie de l'épithélium du bassinet, nombre de figures mitotiques dans l'épithélium du tube collecteur) (♂); signes cliniques (↓ production fécale, couleur anormale des matières fécales, zone périoculaire souillée, peau sèche, muqueuses pâles, maigreur) et ↓ prise de poids aux JG 14-21 et ↓ CA aux JG 17-21 chez 2 ♀ en fin de gestation/début

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	de lactation, ↑ poids abs/rel des reins, ↑ minéralisation de l'aorte, des artères rénales, de la membrane basale des tubules rénaux et des artères des glandes mammaires (♀). DSENO reproduction = 443 mg/kg/jour DMENO reproduction : non déterminée DSENO descendants = 443 mg/kg/jour DMENO descendants : non déterminée **Aucun signe de sensibilité**
Toxicité pour le développement, par l'alimentation Halauxifène acide Rats Sprague-Dawley ARLA no 2226500	Toxicité pour les mères DSENO = 140 mg/kg p.c./jour DMENO = 526 mg/kg p.c./jour 526 mg/kg p.c./jour : 2 morts (JG 17, 18), ↓ production fécale, zone périnasale souillée de sang, ↓ p.c. (JG 21), ↓ prise de poids, ↓ CA, légère ↑ résorptions fœtales totales, ↓ poids de l'utérus gravide, ↑ poids rel des reins. Toxicité pour le développement DSENO = 140 mg/kg p.c./jour DMENO = 526 mg/kg p.c./jour 526 mg/kg p.c./jour : ↓ poids fœtal, légère ↑ résorptions fœtales totales, résorptions fœtales par mère et pertes post-implantatoires, ↑ retards d'ossification des corps vertébraux thoraciques (variation). **Données indiquant une toxicité pour le développement** **Aucun signe de sensibilité**
Toxicité pour le développement, par l'alimentation (détermination des doses) Halauxifène-méthyl Rats Sprague-Dawley ARLA no 2226497	Toxicité pour les mères 303 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de poids, CA 490 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de poids aux JG 6-9; animaux sacrifiés au JG 9 Toxicité pour le développement Les effets sur le développement n'ont pas été déterminés. Les concentrations sanguines présentent une cinétique linéaire aux 3 doses dans le cas de l'halauxifène-méthyl, lorsque présent, et du métabolite acide. L'halauxifène-méthyl était présent en concentrations supérieures à la LIQ (0,03-0,16 µg/g) aux premiers temps d'échantillonnage chez les mères au JG 20, mais absent chez les mères au JG 21. Par contre, le principal métabolite, la forme acide, était présent dans tous les échantillons de sang prélevés chez les mères et les

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	fœtus. Les concentrations de l'halauxifène-méthyl, lorsqu'il était présent, représentaient environ 0,9 % de celles du métabolite acide. Chez les fœtus, les concentrations sanguines du métabolite acide représentaient environ 69 % des concentrations sanguines mesurées chez les mères.
Toxicité pour le développement, par l'alimentation Halauxifène-méthyl Rats Sprague-Dawley ARLA no 2226499	Toxicité pour les mères DSENO = 159 mg/kg p.c./jour DMENO = 323 mg/kg p.c./jour **≥ 159 mg/kg p.c./jour :** ↓ prise de poids aux JG 6-9, CA aux JG 6-9, ↑ poids du foie, ↑ modification de l'homogénéité cytoplasmique des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires (non nocif à 159 mg/kg p.c./jour) Toxicité pour le développement DSENO = 323 mg/kg p.c./jour DMENO : non déterminée **Aucun signe de toxicité pour le développement** **Aucun signe de sensibilité** L'halauxifène-méthyl n'était présent dans aucun des échantillons sanguins prélevés au JG 21 chez les mères et les fœtus. Par contre, le métabolite acide était présent en concentrations quantifiables (≥ LIQ) dans tous les échantillons sanguins prélevés chez les animaux exposés. Le métabolite acide était présent dans les échantillons de sang fœtal en concentrations représentant environ 65 % des concentrations sanguines chez les mères. Les concentrations sanguines du métabolite acide présentaient une cinétique linéaire aux 3 doses chez les mères et les fœtus.
Toxicité pour le développement, par l'alimentation (détermination des doses) Halauxifène acide Lapins NZB ARLA no 2226503	Aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les mères ou sur le développement. Les concentrations plasmatiques d'halauxifène acide étaient proportionnelles à la dose chez les mères et les fœtus, les concentrations chez les fœtus représentant environ 40 % des concentrations mesurées chez les mères. L'analyse toxicocinétique a révélé une exposition systémique similaire sur une période de 24 h lorsque l'halauxifène acide était administré par l'alimentation et par gavage. Cependant, en raison de la demi-vie d'élimination relativement courte ($t_{1/2}$ = 1,08 h), l'administration par l'alimentation a donné lieu à une exposition beaucoup plus constante sur une période de 24 h que le gavage, la C_{min} et la C_{max} ne différant que par un facteur de 6 dans le premier cas par rapport à un facteur de 368 dans le deuxième. De plus, les concentrations plasmatiques de

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	l'halauxifène acide étaient détectables uniquement jusqu'à 12 h après l'administration par gavage, mais jusqu'à 24 h après l'administration par l'alimentation, en raison de l'ingestion continue de la substance d'essai présente dans les aliments' sur une période de 24 h.
Toxicité pour le développement, par l'alimentation Halauxifène acide Lapins NZB ARLA no 2226504	Toxicité pour les mères DSENO = 434 mg/kg p.c./jour DMENO = 1 094 mg/kg p.c./jour **1 094 mg/kg p.c./jour :** ↓ prise de poids, CA Toxicité pour le développement DSENO = 1 094 mg/kg p.c./jour DMENO : non déterminée **Aucun signe de toxicité pour le développement** **Aucun signe de sensibilité** Les concentrations plasmatiques moyennes du métabolite acide dans le sang des mères et des fœtus au terme de l'étude ont révélé une exposition systémique. Les concentrations plasmatiques du métabolite acide chez les fœtus étaient en moyenne 3 fois plus faibles que chez les mères. L'analyse de la proportionnalité à la dose n'a pas été possible à cause d'une forte variabilité (attribuée à une $t_{1/2}$ plasmatique courte et aux modes d'alimentation maternelle à la fin de la gestation).
Toxicité pour le développement, par l'alimentation (détermination des doses) Halauxifène-méthyl Lapins NZB ARLA no 2226502	Toxicité pour les mères ≥ 22 mg/kg p.c./jour : ↑ poids du foie ≥ 83 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de poids, ↓ CA ≥ 244 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ CA Toxicité pour le développement ≥ 83,3 mg/kg p.c./jour : ↓ poids fœtal L'analyse toxicocinétique dans le sang a révélé la présence du métabolite, l'acide, mais non pas du composé d'origine, l'halauxifène-méthyl, chez les animaux traités aux concentrations supérieures à la LIQ. Les valeurs d'exposition systémique diurne au métabolite (acide) présentent une cinétique linéaire jusqu'à la dose la plus élevée administrée (4 167 ppm).
Toxicité pour le développement, par l'alimentation Halauxifène-méthyl Lapins NZB	Toxicité pour les mères DSENO = 6 mg/kg p.c./jour DMENO = 19 mg/kg p.c./jour **≥ 19 mg/kg p.c./jour :** ↑ résorptions fœtales **≥ 19 mg/kg p.c./jour :** ↑ poids du foie, ↑ hypertrophie accompagnée de modifications des propriétés tinctoriales (éosinophilie cytoplasmique accrue) des hépatocytes périportaux, ↑ nombre de figures mitotiques

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
ARLA no 2226501	dans les hépatocytes, ↑ modification de l'homogénéité cytoplasmique des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires (↑ glycogène cytoplasmique) (non nocif à une dose de 19 mg/kg p.c./jour). Toxicité pour le développement DSENO = 6 mg/kg p.c./jour DMENO = 19 mg/kg p.c./jour ≥ **19 mg/kg/jour :** ↑ résorptions fœtales et pertes post-implantatoires **Données indiquant une toxicité pour le développement (variation)** Le métabolite acide a été décelé chez les mères traitées et leurs petits aux concentrations supérieures à la LIQ, mais non pas le composé d'origine (l'halauxifène-méthyl). Les concentrations sanguines du métabolite acide présentaient une cinétique linéaire jusqu'à la dose maximale administrée (1 539 ppm) chez les mères, et une cinétique sublinéaire à 1 539 ppm chez les fœtus. Les concentrations sanguines chez les fœtus du métabolite acide dans les groupes à 391 ppm et à 1 539 ppm représentaient en moyenne 27 % et 6 % des concentrations sanguines chez les mères, respectivement.
Test de mutation génique sur bactéries Halauxifène acide *Salmonella typhimurium, E. coli* WP2uvrA ARLA no 2226473	Négatif
Test de mutation génique sur bactéries Halauxifène-méthyl *Salmonella typhimurium, E. coli* WP2uvrA ARLA no 2226472	Négatif
Test de mutation génique sur bactéries Halauxifène-méthyl *Salmonella typhimurium, E. coli WP2uvrA*	Négatif

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
ARLA no 2226475	
Test de mutation génique in vitro sur cellules de mammifères Halauxifène acide Cellules d'ovaire de hamster chinois (locus HGPRT) ARLA no 2226481	Négatif
Test de mutation génique in vitro sur cellules de mammifères Halauxifène-méthyl Cellules d'ovaire de hamster chinois (locus HGPRT) ARLA no 2226480	Négatif
Test de mutation génique in vitro sur cellules de mammifères Halauxifène-méthyl Cellules d'ovaire de hamster chinois (locus HGPRT) ARLA no 2226479	Négatif
Test in vitro d'aberrations chromosomiques Halauxifène acide Lymphocytes de rat ARLA no 2226478	Négatif
Test in vitro d'aberrations chromosomiques Halauxifène-méthyl	Négatif

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Lymphocytes de rat ARLA no 2226477	
Test in vitro d'aberrations chromosomiques Halauxifène-méthyl Lymphocytes humains du sang périphérique ARLA no 2226476	Négatif
Essai cytogénétique in vivo sur cellules de mammifères Halauxifène acide Souris CD-1 ARLA no 2226482	Négatif 1 ♂ ayant reçu 2 000 mg/kg p.c. présentait des signes cliniques vers 5 h le 2e jour du traitement, puis est mort.
Neurotoxicité aiguë, par gavage Halauxifène acide Rats Fischer 344 ARLA no 2226505	DSENO = 750/2 000 mg/kg p.c. (♂/♀) DMENO : 2 000/non déterminée (♂/♀) **2 000 mg/kg p.c. :** ↓ p.c. (jours 2 et 8) (♂) **Aucun signe de neurotoxicité**
Neurotoxicité par exposition alimentaire (13 semaines) Halauxifène acide Rats Fischer 344 ARLA no 2226506	DSENO = 250/750 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 750 mg/kg p.c./jour (♂); non déterminé (♀) **750 mg/kg p.c./jour :** ↓ p.c., prise de poids, CA (♂) **Aucun signe de neurotoxicité**
Immunotoxicité (test ELISA - réponse aux hématies de mouton) (28 jours) Halauxifène-méthyl Rats Fischer 344 ARLA no 2226514	DSENO = 52 mg/kg p.c./jour DMENO = 500 mg/kg p.c./jour **500 mg/kg p.c./jour :** ↓ poids abs du thymus **Aucun signe d'immunotoxicité**

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Analyse de l'expression des gènes et des biomarqueurs dans les hépatocytes (7 jours) Halauxifène-méthyl Souris CD-1 ARLA no 2226491	**778/863 mg/kg p.c./jour (♂/♀) :** ↑ expression ARNm CYP1A1 (activation de l'AhR) Le composé d'origine et le métabolite principal, le métabolite acide, ont tous deux présenté une cinétique linéaire jusqu'à la dose élevée dans le foie, le sang (à 6 h) et l'urine, sauf dans le cas de l'échantillon prélevé à la fin de l'étude chez les ♂. L'halauxifène-méthyl a été décelé en concentrations faibles dans environ 50 % des échantillons de sang à toutes les doses, mais les concentrations représentaient ≤ 1 % des concentrations du métabolite acide (0,03 à 0,07 µg/mL). L'halauxifène-méthyl a été décelé dans l'urine uniquement à la dose élevée (0,20 à 0,24 µg/mL). Le métabolite acide était présent chez tous les animaux traités à des concentrations 100 et 9 000 fois supérieures à celles de l'halauxifène-méthyl dans le sang et l'urine, respectivement. Dans le foie, l'halauxifène-méthyl était présent à des concentrations 50 à 100 fois plus élevées que dans le sang (1,39 à 4,95 µg/g). Dans le foie, la concentration du métabolite acide était 2 fois supérieure à celle de l'halauxifène-méthyl. Les concentrations de l'halauxifène-méthyl et du métabolite acide étaient généralement plus faibles chez les souris femelles que chez leurs congénères mâles dans le sang (à 6 h), le foie et l'urine (et ce, malgré le fait que les animaux avaient ingéré des doses d'halauxifène-méthyl légèrement supérieures), sauf dans le cas des échantillons de sang prélevés à la fin de l'étude, où les concentrations étaient légèrement supérieures chez les femelles. La cinétique de l'halauxifène-méthyl chez les souris mâles et les rats mâles est semblable. Il n'existe aucune donnée sur la cinétique au-delà de 7 jours chez les femelles. Le rat s'est révélé plus sensible que la souris à l'halauxifène-méthyl, d'après les réponses induites par l'halauxifène-méthyl au niveau hépatique (effets sur le poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, mitoses, induction de l'expression du gène CYP1A1).
Analyses comparatives de l'expression des gènes et des biomarqueurs dans les hépatocytes, par l'alimentation (7 jours) Halauxifène-méthyl et halauxifène acide Rats Fischer 344	Halauxifène acide **672 mg/kg/jour :** ↓ prise de poids, ↓ CA Halauxifène-méthyl **766 mg/kg/jour :** ↑ poids du foie et de la glande thyroïde, ↑ hypertrophie panlobulaire des hépatocytes (↑ éosinophilie cytoplasmique), ↑ nombre de figures mitotiques dans les hépatocytes, ↑ hypertrophie des cellules folliculaires de la glande thyroïde, ↑ nombre de figures mitotiques dans les cellules folliculaires de la glande thyroïde, ↑ expression de l'ARNm de CYP1A1 et d'Ugt1a6 (marqueurs de l'activation de l'AhR).

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
ARLA no 2226494	Les concentrations du métabolite acide dans le foie et le sang des animaux ayant reçu la forme acide étaient 1,75 et 1,37 fois plus élevées, respectivement, que chez les animaux ayant reçu l'halauxifène-méthyl à la dose d'équivalent acide correspondante. Chez les rats ayant reçu la forme acide, 47 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme acide dans les 24 h suivant l'administration, par comparaison à seulement 24 % chez les animaux ayant reçu l'halauxifène-méthyl. De plus, après l'administration de la forme acide, les concentrations de 4 métabolites identifiés de la forme acide étaient plus faibles dans le sang, les tissus du foie et l'urine qu'après l'administration de l'halauxifène-méthyl. ↑ métabolites dérivés de la forme méthyl par la voie de *O*-déméthylation (3 % de la dose de la forme acide dans l'urine par comparaison à 18 % de la dose d'halauxifène-méthyl).
Toxicité par exposition alimentaire (modifications au niveau moléculaire et cellulaire dans le foie) (28 jours) Halauxifène-méthyl Rats Fischer 344 ARLA no 2226489	**≥ 3 mg/kg p.c./jour :** Aucune forme méthyl quantifiable dans le foie à la dose de 3 mg/kg p.c./jour, ≤ 0,36 µg/g aux doses de 10 et de 52 mg/kg p.c./jour, et 3,0 µg/g à la dose de 261 mg/kg p.c./jour. **≥ 55 mg/kg p.c./jour :** ↑ poids du foie, ↑ expression de l'ARNm de CYP1A1, ↑ hypertrophie hépatocellulaire accompagnée d'une ↑ éosinophilie cytoplasmique, vacuolisation hépatocytaire, nombre de figures mitotiques. **271 mg/kg p.c./jour :** ↑ minime de l'absorption de BrdU dans le foie, ↑ expression de l'ARNm de CYP1A2, Ugt1a6 et CYP2B1. Période de récupération : disparition complète des effets sur le poids du foie, l'histopathologie du foie, l'expression des gènes CYP et les concentrations hépatiques quantifiables de l'halauxifène-méthyl et du métabolite acide. Les concentrations de l'halauxifène-méthyl sont faibles dans le foie et suivent une courbe supralinéaire de la dose de 54,8 à celle de 271 mg/kg/jour. Les concentrations de la forme méthyl sont inférieures à la LIQ dans tous les échantillons sanguins; la forme acide était présente dans tous les échantillons sanguins (les métabolites secondaires n'ont pas été quantifiés). Les concentrations sanguines d'halauxifène-méthyl suivaient une cinétique sublinéaire à la dose de 271 mg/kg/jour. Dans l'urine, environ 0,05 % de la dose a été excrétée sous forme d'halauxifène-méthyl et environ 50 %, sous la forme acide. La quantité totale de la forme acide dans l'urine avait une cinétique sublinéaire à la dose de 271 mg/kg/jour.

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude comparative in vitro sur la transactivation de l'AhR (essai faisant appel à un gène rapporteur de la luciférase et essai de liaison par compétition) Halauxifène-méthyl et halauxifène acide Lignées de cellules hépatiques : souris (Hepa 1.1), humain (Hep G2 40/6) ARLA no 2226490	Halauxifène-méthyl **≥ 10 µM :** faible ↑ de l'activité de transactivation génique de l'AhR dans la lignée cellulaire de souris Hepa 1.1 (contenant un gène rapporteur) uniquement, par comparaison avec le témoin positif (ITE). L'halauxifène-méthyl ultrapur (99,7 %) est un ligand de l'AhR et est un faible compétiteur du ligand photoaffinitaire pour la liaison à l'AhR chez le rat (CE_{50} = 1,5 ×10^{-5} (halauxifène-méthyl), 8,4 × 10-7 [ITE]). Aucune transactivation de l'AhR n'a été observée avec la forme acide.
Activation du récepteur AhR nucléaire et expression de l'ARNm de CYP1A in vitro Halauxifène-méthyl Hépatocytes de souris (CD-1), de rat (F344) et d'humain ARLA no 2226487	**Halauxifène-méthyl** : **≥ 30 µM :** induction limitée de l'expression de CYP1A1 et de CYP1A2 dans les hépatocytes de souris et d'humain à de multiples temps d'observation, jusqu'à 24 h, par comparaison avec 3-MC. La réponse à l'induction de l'expression du gène CYP1A1 dans les hépatocytes humains était moins forte que dans les hépatocytes de souris et de rat, mais la réponse à l'induction de l'expression du gène CYP1A2 était plus forte dans les hépatocytes humains que dans les hépatocytes de souris. L'expression était à son maximum de 8 h à 12 h. Sensibilité à l'induction de l'expression du gène CYP1A dans les hépatocytes : rat > souris > humain (CYP1A1 > CYP1A2). **3-MC :** réponse liée à la dose ↑ expression des gènes CYP1A1 et CYP1A2 dans les hépatocytes de toutes les espèces. La réponse était plus forte à l'induction de l'expression du gène CYP1A1 qu'à celle du gène CYP1A2 chez la souris et l'humain, mais le gène CYP1A2 a été davantage exprimé chez le rat. À l'induction de l'expression du gène CYP1A1, les hépatocytes les plus sensibles étaient ceux de la souris, puis ceux de l'humain; la réponse à l'induction de l'expression du gène CYP1A1 était plus forte chez l'humain (tous les donneurs sauf un) que chez le rat. La réponse au 3-MC en ce qui concerne l'induction de l'expression du gène CYP1A2 était maximale chez le rat; elle était moins forte chez l'humain, mais plus forte que chez la souris. **PB :** Induction de l'expression du gène CYP2B10 (souris; réponse modeste), du gène CYP2B6 (rat) et du gène CYP2B6 (humain) dans les hépatocytes.

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude comparative de l'hydrolyse de l'ester méthylique in vitro, modélisation PBPK Halauxifène-méthyl Tissus de souris (CD-1), de rat (F344) et d'humain (fraction S9 de cellules de foie, sang total et suc gastrique artificiel ou SGA) ARLA no 2226488	Hydrolyse rapide en forme acide dans la fraction S9 de foie de toutes les espèces à une vitesse métabolique décroissante (vitesse relative) : humain >> rat > souris. Dans la fraction S9 de foie humain, la forme méthyl n'a pas été décelée à des concentrations supérieures à la LQ après 8 min d'incubation. Dans le sang total, l'halauxifène-méthyl a été métabolisé selon une cinétique de premier ordre (par ordre décroissant) : rat > souris >> humain. C'est dans le suc gastrique artificiel que la vitesse métabolique était le plus lente et à pH 1,2 (pH du tube digestif humain) que la transformation est le plus rapide : $t_{1/2}$ = 100 h (beaucoup plus lente que dans la fraction S9 et le sang total). Selon le modèle, l'hydrolyse de l'halauxifène-méthyl est étroitement liée à la vitesse métabolique dans le tissu hépatique chez les deux espèces (environ 60 % de l'hydrolyse totale chez le rat, et plus de 95 % chez l'humain). Les concentrations d'halauxifène-méthyl et de sa forme acide atteignent l'état stationnaire peu après le début de l'exposition, les substances sont rapidement éliminées du sang et du foie après la fin de l'exposition, et ni l'halauxifène-méthyl ni la forme acide ne devraient s'accumuler dans le foie ou le sang. Selon le modèle, les concentrations maximales (ainsi que les ASC 24 h) d'halauxifène-méthyl dans le foie et le sang chez le rat sont comparables à celles déterminées chez l'humain. Les concentrations maximales obtenues par simulation d'une exposition de 28 j à la forme méthyl à une dose de 0,001 mg/kg p.c./jour (degré d'exposition valable d'après les données sur les résidus) étaient 10 000 à 15 000 fois plus faibles que la LQ (LQ : dans le sang, environ 0,01 µg d'halauxifène-méthyl/g; dans le foie, environ 0,04 µg d'halauxifène-méthyl/g).

Tableau 4 Profil de toxicité d'un métabolite déméthylé (X11449757) de l'halauxifène-méthyl technique

Type d'étude, animal et n° de document de l'ARLA	Résultats de l'étude	Référence (n° de l'ARLA)
Test de mutation génique sur bactéries *Salmonella typhimurium*	Négatif	2226509
Test de mutation génique in vitro sur cellules de mammifères Cellules d'ovaire de hamster chinois (locus HGPRT)	Négatif	2226507
Test in vitro d'aberrations chromosomiques Lymphocytes humains du sang périphérique	Négatif	2226508

Tableau 5 Critères d'effet toxicologique déterminés aux fins de l'évaluation des risques pour la santé liés à l'halauxifène-méthyl

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet		FG[1] ou ME cible
Exposition aiguë, par l'alimentation; population générale	Aucun critère d'effet n'a été déterminé en ce qui concerne la toxicité aiguë.			
	DARf = ND			
Exposition répétée, par l'alimentation		DSENO = 20 mg/kg p.c./jour		100
	Études « cocritiques »	Toxicité chez le chien, 1 an (halauxifène acide)	Toxicité rénale	
		Toxicité chronique/cancérogénicité chez le rat (halauxifène acide)		
	DJA = 0,2 mg/kg p.c./jour			
Exposition par inhalation, de durée courte à intermédiaire[2]	Toxicité pour le développement, par voie orale, chez le lapin (halauxifène-méthyl)	DSENO développement = 6 mg/kg p.c./jour, basée sur ↑ résorptions fœtales et pertes post-implantatoires.		300
Exposition cutanée, de durée courte à intermédiaire[3]	Toxicité pour le développement, par voie orale, chez le rat (halauxifène acide) Remarque : La peau est exposée à la forme acide et non à la forme méthyl.	DSENO développement = 140 mg/kg p.c./jour, basée sur ↓ poids fœtal, légère ↑ nombre total de résorptions fœtales, de résorptions fœtales par mère et de pertes post-implantatoires, ↑ retards d'ossification des corps vertébraux thoraciques.		300
Cancer	Étude non requise			

1 FG = facteur global d'évaluation; désigne le résultat de la multiplication du facteur d'incertitude par le produit des facteurs prescrits par la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins de l'évaluation des risques associés à l'exposition alimentaire; la ME désigne la ME cible déterminée aux fins de l'évaluation de l'exposition professionnelle.
2 La DSENO par voie orale ayant été retenue, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été employé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à une autre.
3 La DSENO par voie orale ayant été retenue, un facteur d'absorption cutanée de 30 % a été employé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à une autre.

Tableau 6 Valeurs estimatives de l'exposition unitaire selon la PHED pour les personnes qui mélangent, chargent et appliquent les herbicides GF-2685, Paradigm ou Pixxaro A et ne portent qu'une seule couche de vêtements (et des gants à l'épreuve des produits chimiques dans le cas du mélange et du chargement)

Scénario d'exposition		Exposition unitaire selon la PHED (µg/kg m.a. manipulée)		
		Cutanée	Cutanée ajustée*	Inhalation
A	Mélange et chargement en milieu ouvert; pâte granulée (avec gants à l'épreuve des produits chimiques)	163,77	49,13	1,02
B	Mélange et chargement en milieu ouvert; liquide (avec gants à l'épreuve des produits chimiques)	51,14	15,34	1,60
C	Application par rampe d'aspersion, cabine ouverte (sans gants à l'épreuve des produits chimiques)	32,98	9,89	0,96
D	Épandage aérien (sans gants à l'épreuve des produits chimiques)	9,66	2,90	0,07
A+C	Mélange et chargement en milieu ouvert, application par rampe de pulvérisation en cabine ouverte; pâte granulée	196,75	59,03	1,98
B+C	Mélange et chargement en milieu ouvert, application par rampe de pulvérisation en cabine ouverte; liquide	84,12	25,24	2,56

* Exposition cutanée ajustée = exposition cutanée × 30 % absorption cutanée

Tableau 7 Évaluation des risques pour les personnes qui mélangent, chargent et appliquent les herbicides GF-2685, Paradigm ou Pixxaro A et ne portent qu'une seule couche de vêtements et des gants à l'épreuve des produits chimiques (les gants ne sont pas requis pour l'application)

Scénario d'exposition		EU (PHED)[1] (µg/kg m.a. manipulée)		STJ[2] (ha/jour)	Dose (kg e.a./ha)	Exposition journalière[3] (mg/kg p.c./jour)		ME calculée[4]		ME combinées[5]
		Cutanée ajustée*	Inhalation			Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation	
GRANULÉS MOUILLABLES (halauxifène-méthyl dans les herbicides GF-2685 et Paradigm) Évaluation à la dose maximale (10 g e.a./ha pour l'herbicide GF-2685)										
A+C	MCA, rampe de pulvérisation, agriculteur	59,03	1,98	107	0,01	$7,89 \times 10^{-4}$	$2,65 \times 10^{-5}$	177 000	227 000	99 500
A+C	MCA, rampe de pulvérisation, spécialiste de la lutte antiparasitaire	59,03	1,98	360	0,01	$2,66 \times 10^{-3}$	$8,91 \times 10^{-5}$	52 700	67 300	29 600
A	MC, épandage aérien*	49,13	1,02	400	0,01	$2,46 \times 10^{-3}$	$5,10 \times 10^{-5}$	57 000	118 000	38 400
D	Application, épandage aérien*	2,90	0,07	400	0,01	$1,45 \times 10^{-4}$	$3,50 \times 10^{-6}$	966 000	1 710 000	618 000
CONCENTRÉ ÉMULSIFIABLE (halauxifène-méthyl dans l'herbicide Pixxaro A) Évaluation à la dose maximale proposée (5 g e.a./ha)										
B+C	MCA, rampe de pulvérisation, agriculteur	25,24	2,56	107	0,005	$1,69 \times 10^{-4}$	$1,71 \times 10^{-5}$	830 000	350 000	246 000
B+C	MCA, rampe de pulvérisation, spécialiste de la lutte antiparasitaire	25,24	2,56	360	0,005	$5,68 \times 10^{-4}$	$5,76 \times 10^{-5}$	247 000	104 000	73 200
A	MC, épandage aérien*	15,34	1,60	400	0,005	$3,84 \times 10^{-4}$	$4,00 \times 10^{-5}$	365 000	150 000	106 000
D	Application, épandage aérien*	2,90	0,07	400	0,005	$7,25 \times 10^{-5}$	$1,75 \times 10^{-6}$	1 930 000	3 430 000	1 240 000

MCA= mélange, chargement, application; MC = mélange et chargement.

1 Valeurs d'exposition unitaire (EU) selon la PHED, tirées du tableau 6.

2 Valeurs de la superficie traitée par jour (STJ) tirées des tableaux des valeurs de superficie traitée par jour par défaut (2010).

3 Exposition journalière = (exposition unitaire selon la PHED × STJ × dose)/(80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).

4 Valeurs déterminées à l'aide de la DSENO cutanée (= 140 mg/kg p.c./jour) et de la DSENO inhalation (= 6 mg/kg p.c./jour); ME cible = 300.

5 ME combinées = $\frac{1}{(1/\text{ME cutanée}) + (1/\text{ME inhalation})}$

Tableau 8 Valeurs estimatives de l'exposition post-application des travailleurs dans une zone traitée ainsi que des risques associés

Culture	Activité	Dose d'application	RFFA ($\mu g/cm^2$)[1]	CT (cm^2/h)[2]	Exposition (mg/kg p.c./jour)[3]	ME calculée[4]
Blé et orge	Dépistage des organismes nuisibles, plein feuillage	Une application unique à 0,01 kg e.a./ha*	0,0250	1 100	0,0008	170 000
	Dépistage des organismes nuisibles, feuillage minime			100	0,0001	1 870 000

1 Résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) : calculés à l'aide des valeurs par défaut : 25 % de la dose d'application « transférable » le jour de l'application, 10 % de dissipation quotidienne).
2 Coefficients de transfert (CT) : tirés des données de l'ARTF.
3 Exposition = (RFFA max × CT × 8 h/jour × 30 % absorption cutanée)/(80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).
4 D'après une DSENO de 140 mg/kg p.c./jour; ME cible = 300.
* Valeurs déterminées à la dose maximale proposée pour les trois préparations commerciales (10 g e.a./ha pour l'herbicide GF-2685).

Tableau 9 Principales données d'entrée pour le modèle des eaux souterraines et des eaux de surface aux fins de l'évaluation de niveau 1 des résidus de l'halauxifène-méthyl (halauxifène-méthyl et ses produits de transformation, le XDE-729 acide [X11393729] et le X11449757) dans des sources d'eau potable

Type de données d'entrée	Paramètre	Valeur
Renseignements relatifs à l'application	Culture(s) à traiter	Blé de printemps, blé dur, blé d'hiver, orge de printemps
	Dose d'application maximale permise par année (g e.a./ha)	10
	Dose maximale à chaque application (g e.a./ha)	10
	Nombre maximal d'applications par année	1
	Nombre de jours minimal entre les applications (intervalle)	Sans objet
	Méthode d'application	Application à l'aide d'un pulvérisateur agricole ou épandage aérien
Caractéristiques du devenir dans l'environnement	Demi-vie d'hydrolyse à pH 7 (jours)	4 319
	Demi-vie de photolyse dans l'eau	0,014

Type de données d'entrée	Paramètre	Valeur
	(jours)	
	K_d adsorption (mL/g)	0,9176 (20e centile des 7 valeurs de K_d pour X11449757)
	Demi-vie de biotransformation aérobie dans le sol (jours)	22,6 (90e centile de l'intervalle de confiance lié à la moyenne des 4 valeurs combinées de demi-vie des résidus ajustées à 25 °C)
	Demi-vie de biotransformation aérobie en milieu aquatique (jours)	81,4 (la plus longue des deux demi-vies des résidus combinées)
	Demi-vie de biotransformation anaérobie en milieu aquatique (jours)	Stable (la plus longue des deux demi-vies des résidus combinées)

Tableau 10 Concentrations estimées dans l'environnement des résidus combinés de l'halauxifène-méthyl dans des sources d'eau potable (évaluation de niveau 1)

Composé	CEE eaux souterraines (µg/L)		CEE eaux de surface (µg/L)	
			Réservoir	
	Par jour[1]	Par année[2]	Par jour[3]	Par année[4]
1 × 10 g e.a./ha sur le blé de printemps, le blé dur, le blé d'hiver et l'orge de printemps				
Halauxifène-méthyl + XDE-729 acide (X11393729) + X11449757	0,032	0,032	0,50	0,0051

[1] 90e centile de la moyenne quotidienne des concentrations
[2] 90e centile de la moyenne annuelle des concentrations
[3] 90e centile de la concentration maximale de l'année
[4] 90e centile de la moyenne annuelle des concentrations

Tableau 11a Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments

NATURE DU RÉSIDU DANS LE BLÉ				ARLA no 2226516	
Position du marqueur radioactif	[^{14}C]-halauxifène-méthyl = Halauxifène-méthyl dont le radiomarqueur est fixé à un noyau phényl (PH) ou pyridine (PY)				
Site d'essai	Parcelles extérieures en Californie.				
Traitement	Application foliaire unique.				
Dose d'application totale	10 g m.a./ha (9,6 g e.a./ha). Chaque composé radiomarqué a été appliqué avec et sans le phytoprotecteur cloquintocet-mexyl (CQM; dose nominale de 10 g/ha).				
Type de préparation	Concentré émulsifiable (EC)				
Délai d'attente avant la récolte	Fourrage vert : 7 jours après l'application Foin : 24 jours après l'application Paille et grains à maturité : 84 jours après l'application				
Matrices	**DAAR (jours)**	**RRT (ppm)**			
		[^{14}C]-PH		[^{14}C]-PY	
		- CQM	**+ CQM**	**- CQM**	**+ CQM**

Fourrage vert	7	0,094	0,202	0,139	0,146
Foin	24	0,279	0,236	0,357	0,411
Paille	84	0,294	0,190	0,353	0,062
Grains	84	0,004	0,004	0,003	0,002

Métabolites décelés	**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**		**Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)**	
Position du marqueur radioactif (avec et sans phytoprotecteur)	**[^{14}C]-PH**			
	- CQM	**+ CQM**	**- CQM**	**+ CQM**
Fourrage vert (DAAR de 7 jours)	--	Conjugué malonyl-glucose du X11406790 (X12245409) (10,3 % des RRT; 0,021 ppm)	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X12245409; X11406790	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X11406790
Foin (DAAR de 7 jours)	--	--	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X12245409; X11406790	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X12245409; X11406790
Paille à maturité (DAAR de 84 jours)	--	--	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X12245409; X11406790	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X12245409; X11406790
Grains (DAAR de 84 jours)	ND	ND	ND	ND

ND = non déterminé : en raison de la quantité trop faible de RRT dans les grains, aucune caractérisation ou identification plus avancée des résidus n'a été possible.

Métabolites décelés	**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**		**Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)**	
Position du marqueur radioactif (avec et sans phytoprotecteur)	**[^{14}C]-PY**			
	- CQM	**+ CQM**	**- CQM**	**+ CQM**
Fourrage vert (DAAR de 7 jours)	--	--	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X12245409; X11406790	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X12245409; X11406790
Foin (DAAR de 7 jours)	--	--	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du

			X11406790; X12245409; X11406790	X11406790; X12245409; X11406790
Paille à maturité (DAAR de 84 jours)	--	--	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X12245409; X11406790	Halauxifène-méthyl; X11449757; halauxifène acide; X11861662; conjugué glucose du X11406790; X12245409; X11406790
Grains (DAAR de 84 jours)	ND	ND	ND	ND
ND = non déterminé : en raison de la quantité trop faible de RRT dans les grains, aucune caractérisation ou identification plus avancée des résidus n'a été possible.				

NATURE DU RÉSIDU DANS LE NAVET			**ARLA no 2226517**	
Position du marqueur radioactif	[^{14}C]-Halauxifène-méthyl = Halauxifène-méthyl dont le radiomarqueur est fixé à un noyau phényl (PH) ou pyridine (PY)			
Site d'essai	Parcelles extérieures			
Traitement	Application foliaire unique en postlevée, au sol, au stade BBCH 17			
Dose d'application totale	10 g e.a./ha			
Type de préparation	Concentré émulsifiable (EC)			
Délai d'attente avant la récolte	14 jours : tubercules immatures et feuilles immatures; 28 jours : tubercules et feuilles mûrs			
Matrices	**DAAR (jours)**	**RRT (ppm)**		
		[^{14}C]-PH	[^{14}C]-PY	
Feuilles immatures	14	0,079	0,082	
Tubercules immatures		< 0,01	< 0,01	
Feuilles mûres	28	0,091	0,109	
Tubercules mûrs		< 0,01	< 0,01	
Métabolites décelés	**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**		**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**	
Position du marqueur radioactif	**[^{14}C]-PH**	**[^{14}C]-PY**	**[^{14}C]-PH**	**[^{14}C]-PY**
Feuilles, 14 jours	Conjugué *N*-glucose de l'halauxifène-méthyl* (19,0 % des RRT; 0,015 ppm); halauxifène-méthyl (13,5 % des RRT; 0,011 ppm); halauxifène acide (12,5 % des RRT; 0,01 ppm);	Conjugué *N*-glucose de l'halauxifène-méthyl* (21,4-0,018 ppm); halauxifène-méthyl (12,2 % des RRT; 0,01 ppm); halauxifène acide (12,6 % des RRT; 0,01 ppm);	Conjugué *N*-glucose de l'halauxifène-méthyl*; halauxifène acide; conjugué malonyl-glucose du X11406790; métabolite en faible concentration (temps de rétention = 13,7 minutes); X11406790	Conjugué *N*-glucose de l'halauxifène-méthyl*; halauxifène acide; conjugué malonyl-glucose du X11406790; métabolite en faible concentration (temps de rétention = 13,7 minutes); X11406790

Feuilles, 28 jours	Conjugué *N*-glucose de l'halauxifène-méthyl* (14,9 % des RRT; 0,014 ppm); conjugué glucose de l'halauxifène acide (12,9 % des RRT; 0,012 ppm)	Conjugué *N*-glucose de l'halauxifène-méthyl* (17,4 % des RRT; 0,019 ppm); conjugué glucose de l'halauxifène acide (14,1 % des RRT; 0,015 ppm)	Halauxifène-méthyl; métabolite en faible concentration (temps de rétention = 13,7 min); halauxifène acide; conjugué malonyl-glucose du X11406790; conjugué *N*-glucose de l'halauxifène-méthyl*; X11406790	Halauxifène-méthyl; métabolite en faible concentration (temps de rétention = 13,7 min); halauxifène acide; conjugué malonyl-glucose du X11406790; conjugué *N*-glucose de l'halauxifène-méthyl*; X11406790
Tubercules, 14 jours	ND			
Tubercules, 28 jours				

* Anomères α et β ; leur identité n'était pas fournie dans l'étude.
ND = non déterminé : en raison de la quantité trop faible de RRT dans les racines, aucune caractérisation ou identification plus avancée des résidus n'a été possible.

Schéma métabolique proposé dans le blé et le navet

Le métabolisme de l'halauxifène-méthyl appliqué une seule fois par pulvérisation foliaire chez le blé est similaire à celui du navet. La translocation de la matière active à partir du point d'application est faible. L'halauxifène-méthyl est largement métabolisé, possiblement par la formation d'un conjugué *N*-glucose, par une dissociation produisant l'halauxifène acide, ou par une déméthylation du groupement méthoxy situé sur le noyau phényl produisant le métabolite X11406790. Le métabolite X11406790 est ensuite conjugué au glucose, et le produit de cette conjugaison est conjugué à son tour à l'acide malonique. L'halauxifène acide est aussi conjugué au glucose, soit par l'atome d'azote ou l'atome d'oxygène. La proportion élevée de conjugués par rapport aux métabolites principaux indique que la conjugaison est la voie privilégiée du métabolisme.

Le métabolite X11861662, présent en concentrations très faibles dans toutes les matrices de blé analysées (< 0,01 ppm d'équivalent halauxifène-méthyl dans la plupart des cas), est le produit de la déchloration de l'halauxifène-méthyl. Étant donné que la déchloration est une voie métabolique rare chez les végétaux et que le métabolite X11861662 s'est révélé être un produit de photodégradation en milieu aqueux, il est probable que ce métabolite est issu de la photolyse de l'halauxifène-méthyl à la surface de la feuille.

Tableau 11b Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments

ACCUMULATION DANS DES CULTURES DE ROTATION EN MILIEU ISOLÉ – Blé, laitue et radis					**ARLA n° 2226531**	
Position du marqueur radioactif			[^{14}C]-Halauxifène-méthyl = Halauxifène-méthyl dont le radiomarqueur est fixé à un noyau phényl (PH) ou pyridine (PY).			
Site d'essai			Sol limoneux-sableux nu contenu dans des boîtes hors-sol situées à l'extérieur au début. Les boîtes ont été transportées dans une serre 140 jours après le traitement; les boîtes de blé à DAP de 270 jours ont été déplacées à l'extérieur 361 jours après le traitement.			
Type de préparation			Donnée non fournie			
Dose et moment d'application			Le sol nu a été traité à raison de 10 g e.a./ha, et laissé à vieillir pendant 14, 90 et 270 jours.			
Métabolites décelés			**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**		**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**	
Culture	**Matrice**	**DAP (jours)**	**[^{14}C]-PH**	**[^{14}C]-PY**	**[^{14}C]-PH**	**[^{14}C]-PY**

Dans toutes les matrices des cultures récoltées, quel que soit le DAP, les RRT étaient < 0,01 ppm d'équivalent halauxifène-méthyl. Par conséquent, aucune autre analyse n'a été menée. L'halauxifène-méthyl appliqué par traitement foliaire sur des céréales à la dose maximale proposée sur l'étiquette ne devrait pas s'accumuler dans les cultures de rotation.

NATURE DU RÉSIDU CHEZ LA POULE PONDEUSE | **ARLA n° 2226518**

De l'halauxifène-méthyl dont le radiomarqueur était fixé à un noyau phényl (PH) (activité spécifique : 8,31 mCi/mmol) ou pyridine (PY) (activité spécifique : 8,75 mCi/mmol) a été administré par voie orale à des poules pondeuses pendant 7 jours à raison de 11,3 (noyau PH) et 11,6 mg (noyau PY) m.a./kg de nourriture sèche par jour'. Les œufs ont été récoltés deux fois par jour et mis en lot; les excrétats ont été récoltés une fois par jour. Les volatils ont été sacrifiés environ 6-9 h après la dernière administration, et le foie, les muscles (poitrine et cuisses), le tissu adipeux, ainsi que le tissu adipeux sous-cutané ont été prélevés. Les eaux de rinçage des cages, le sang et le contenu du tube digestif ont également été récoltés. L'analyse des RRT a été réalisée par combustion oxydative et à l'aide d'un CSL; les résidus ont été caractérisés/identifiés par CPL-SM ou CPL-SM/SM.

Matrices	**[^{14}C]-PH**		**[^{14}C]-PY**	
	RRT (ppm)	**% de la dose administrée**	**RRT (ppm)**	**% de la dose administrée**
Excrétats (jours 1-7)	8,509-16,380	94,5 (total des 7 jours)	9,152-16,721	93,8 (total des 7 jours)
Eaux de rinçage des cages (au moment du sacrifice)	1,180	0,063	0,468	0,044
Foie	0,046	0,028	0,043	0,023
Tissu adipeux (sous-cutané)	0,008	0,003	0,005	0,003
Peau avec graisse	0,016	0,019	0,009	0,012
Muscles (poitrine)	< 0,001	0,001	< 0,001	0,001
Muscles (cuisse)	0,003	0,005	0,002	0,006
Oeufs (jours 1-7)	< 0,001-0,003	0,0002-0,0016	< 0,001-0,003	0-0,0022

Sauf indication contraire, les valeurs représentent la moyenne des résultats d'analyses en double.

Métabolites décelés	**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**		**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**	
Position du marqueur radioactif	**[^{14}C]-PH**	**[^{14}C]-PY**	**[^{14}C]-PH**	**[^{14}C]-PY**
Foie	X11449757 (32,3 % des RRT; 0,015 ppm); conjugué sulfate du X11406790 (14,5 % des RRT; 0,007 ppm)	X11449757 (20,9 % des RRT; 0,009 ppm)	Halauxifène acide; X11406790; conjugué sulfate du X11449757; radioactivité polaire	Conjugué sulfate du X11406790; XDE-729 acide; X11406790; conjugué sulfate du X11449757; radioactivité polaire
Peau avec graisse	Halauxifène acide (26,0 % des RRT; 0,004 ppm); conjugué sulfate du X11406790 (12,3 % des RRT; 0,002 ppm)	ND	Halauxifène-méthyl; X11406790; X11449757; conjugué sulfate du X11449757; radioactivité polaire	ND
Excrétats*	Halauxifène acide (54,7 % des RRT; 8,953 ppm); X11449757 (21,6 % des RRT; 2,393 ppm)	XDE-729 acide (52,0 % des RRT; 8,698 ppm); X11449757 (23,6 % des RRT; 3,953 ppm)	X11406790; halauxifène-méthyl; conjugué sulfate du X11406790	halauxifène-méthyl; conjugué sulfate du X11406790; X11406790; conjugué sulfate du X11449757

À moins d'indication contraire, les valeurs représentent la moyenne des résultats d'analyses en double. * Valeurs maximales des résidus observées dans les échantillons prélevés les jours 1, 4 et 7. ND = non déterminé. La concentration des résidus était trop faible pour permettre d'autres analyses.	
NATURE DU RÉSIDU CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION	**ARLA n° 2226519**
Deux chèvres ont reçu de l'halauxifène-méthyl dont le radiomarqueur était fixé à un noyau phényl (PH) (activité spécifique : 9,63 mCi/mmol) ou pyridine (PY) (activité spécifique : 9,50 mCi/mmol) contenu dans une capsule administrée à l'aide d'un lance-capsule pendant 5 jours consécutifs à raison d'environ 10,25 et 11,17 mg/kg de nourriture sèche par jour, respectivement. Le lait était récolté deux fois par jour, le matin et l'après-midi, et les échantillons ont été conservés séparément. Des échantillons d'urine et de matières fécales ont été prélevés à intervalles de 24 h, immédiatement avant l'administration de la dose. Les eaux de rinçage de la cage ont été récoltées après la nécropsie. Les animaux ont été sacrifiés environ 6-8 h après avoir reçu la dernière dose; des muscles (longe et flanc), le foie, les reins et de la graisse (sous-cutanée, épiploïque et périrénale) ont été prélevés. Le tube digestif et son contenu ont aussi été prélevés pour l'établissement du bilan massique. L'analyse des RRT a été réalisée par combustion oxydative et à l'aide d'un CSL, et les résidus ont été caractérisés/identifiés par CPL avec détection UV ou par CPL-SM/SM.	

Tableau 11c Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments

Matrices	**[^{14}C]-PH**		**[^{14}C]-PY**	
	RRT (ppm)	**% de la dose administrée**	**RRT (ppm)**	**% de la dose administrée**
Lait (jours 1-5)	0,001-0,004	0,001-0,005	0,001-0,012	0,002-0,012
Urine (jours 1-5)	0,331-1,175	2,5-6,6	1,571-3,385	2,7-8,6
Matières fécales (jours 1-5)	0,694-2,412	3,5-8,8	0,394-2,639	1,9-14,1
Eaux de rinçage des cages (au moment du sacrifice)	0,361	0,10	1,385	0,39
Muscles (cuisse)	0,002	0,001	0,001	0,001
Muscles (longe)	< 0,001	0,00	< 0,001	0,000
Foie	0,077	0,11	0,032	0,034
Graisse (épiploïque)	0,005	0,001	0,001	0,001
Graisse (sous-cutanée)	(0,003)	0,0001	0,002	0,0001
Graisse (périrénale)	0,016	0,002	0,002	0,0001
Reins	0,121	0,039	0,041	0,008
Tube digestif	0,265	1,4	0,219	0,55
Contenu du tube digestif	0,858	11,6	0,876	6,42
Sang	0,010	0,027	0,006	0,013

À moins d'indication contraire, les valeurs représentent la moyenne des résultats des analyses en double.

Métabolites décelés	**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**		**Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)**	
Position du marqueur radioactif	**[^{14}C]-PH**	**[^{14}C]-PY**	**[^{14}C]-PH**	**[^{14}C]-PY**
Graisse périrénale	Halauxifène acide (44,8 % des RRT; 0,007 ppm); X11449757 X11449757 (17,4 % des RRT; 0,003 ppm)	ND	Conjugué sulfate du X11449757; radioactivité polaire	ND

Foie	X11449757 (62,0 % des RRT; 0,048 ppm) halauxifène acide (12,1 % des RRT; 0,009 ppm)	X11449757 (31,9 % des RRT; 0,01 ppm)	--	Radioactivité polaire; halauxifène acide; conjugué *N*- ou *O*-glucuronide du X11406790; X11406790
Reins	Halauxifène acide (36,7 % des RRT; 0,044 ppm); conjugué sulfate du X11449757 Halauxifène acide (18,3 % des RRT; 0,022 ppm); X11449757 (14,7 % des RRT; 0,018 ppm)	Conjugué sulfate du X11449757 (10,4 % des RRT, 0,004 ppm); X11449757 (14,4 % des RRT; 0,006 ppm); halauxifène acide (34,4 % des RRT; 0,014 ppm)	X11406790, conjugué sulfate du X11406790; conjugué *N*- ou *O*-glucuronide du X11406790; radioactivité polaire	Halauxifène-méthyl; radioactivité polaire; conjugué *N*- ou *O*-glucuronide du X11406790; X11406790
Lait (jours 3-4)*	ND	X11449757 (21,9 % des RRT; 0,002 ppm); conjugué *N*- ou *O*-glucuronide du X11406790 (40,7 % des RRT; 0,005 ppm); conjugué sulfate du X11406790 (21,8 % des RRT; 0,003 ppm)	ND	Halauxifène-méthyl; radioactivité polaire; halauxifène acide; conjugué *N*-glucuronide de l'halauxifène-méthyl; X11406790
Matières fécales (jours 1, 3 et 5)**	Halauxifène-méthyl (105 % des RRT; 1,493 ppm); X11449757 (21,6 % des RRT; 0,521 ppm); X11406790 (28,3 % des RRT; 0,682 ppm)	Halauxifène-méthyl (110 % des RRT; 1,291 ppm); X11449757 (28,8 % des RRT; 0,416 ppm); X11406790 (46,5 % des RRT; 0,671 ppm)	Halauxifène acide; conjugué *N*- ou *O*-glucuronide du X11406790	Radioactivité polaire; halauxifène acide
Urine (jours 1-5)***	X11449757 (34,9 % des RRT; 0,240 ppm); conjugué sulfate du X11449757 (21,5 % des RRT; 0,173 ppm); halauxifène acide (47,1 % des RRT; 0,380 ppm); X11406790 (11,7 % des RRT; 0,108 ppm)	Conjugué sulfate du X11449757 (12,8 % des RRT; 0,220 ppm); X11449757 (46,7 % des RRT; 1,122 ppm); halauxifène acide (56,3 % des RRT; 0,971 ppm); X11406790 (14,8 % des RRT; 0,400 ppm)	Radioactivité polaire; conjugué *N*-glucuronide de l'halauxifène-méthyl; conjugué sulfate du X11406790	Conjugué N-glucuronide de l'halauxifène-méthyl; conjugué sulfate du X11406790

À moins d'indication contraire, les valeurs représentent la moyenne des résultats des analyses en double.
* Valeurs maximales des résidus observées dans les échantillons prélevés aux jours 3 et 4.
** Valeurs maximales des résidus observées dans les échantillons prélevés aux jours 1, 3 et 5.
*** Valeurs maximales des résidus observées dans les échantillons prélevés aux jours 1 à 5.
ND = non déterminé. La concentration des résidus était trop faible pour permettre d'autres analyses.

Schéma métabolique proposé chez les animaux d'élevage
La voie métabolique de l'halauxifène-méthyl proposée chez les animaux d'élevage s'appuie sur les composants identifiés. La majeure partie de la radioactivité a été excrétée sous la forme inchangée de l'halauxifène-méthyl (dans les matières fécales) ou sous la forme acide carboxylique déméthylée, l'halauxifène acide. La radioactivité retenue était présente en quantité significative dans le foie et les reins, et le métabolite X11449757 était le principal résidu décelé. Les autres métabolites détectés dans les tissus comestibles étaient le métabolite X11406790 (le phénol) et l'halauxifène acide. D'après ces résultats, le métabolisme procède par une déméthylation du composé d'origine en halauxifène acide ou en métabolite X11406790, ou par une double déméthylation (métabolite X11449757). L'halauxifène-méthyl ou ses métabolites peuvent ensuite se conjuguer avec le sulfate ou l'acide glucuronique. La voie métabolique de l'halauxifène-méthyl chez la chèvre est similaire chez la poule et le rat.

STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE	**ARLA n° 2286048 (matrices végétales); ARLA n° 2286049 (matrices d'animaux d'élevage)**

Matrices végétales : grain de blé, laitue, colza et orange entière
D'après les données sur la stabilité de l'halauxifène-méthyl à l'entreposage dans un congélateur, les résidus du composé d'origine et l'halauxifène acide peuvent être stables jusqu'à 489 jours (16 mois) dans les denrées représentatives des denrées sèches (grain de blé), des denrées à teneur élevée en eau (laitue), des denrées riches en lipides (colza) et des denrées acides (oranges).

Matrices animales : muscles de bovins, foie de volaille, lait et œufs
Les données de stabilité à l'entreposage dans un congélateur indiquent que les résidus d'halauxifène-méthyl et le métabolite halauxifène acide peuvent être stables dans toutes les matrices jusqu'à 371 jours et que le métabolite X11449757 peut être stable dans toutes les matrices jusqu'à 182 jours.

Tableau 11d Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments

ESSAIS SUPERVISÉS AU CHAMP SUR LE BLÉ	**ARLA n^{os} 2226523 et 2226520**

Vingt-sept essais au champ ont été menés aux États-Unis et au Canada pendant les saisons de végétation de 2010 et de 2011 sur le blé (blé de printemps et blé d'hiver) dans les zones 2 (2 essais), 5 (6 essais), 6 (2 essais), 7 (6 essais), 8 (4 essais), 11 (2 essais) et 14 (5 essais). Chaque site d'essai comprenait une parcelle témoin (non traitée) et une parcelle traitée. L'halauxifène-méthyl (sous forme de GF-2685, des granulés hydrodispersibles [WDG] contenant 10 % de matière active, soit 104-106 g e.a. d'halauxifène-méthyl/kg) a été appliqué comme traitement généralisé unique par pulvérisation foliaire aux environs du stade de la dernière feuille (BBCH39; stades véritables au moment de l'application : BBCH32 à 41) à des doses variant de 9,73 à 11,09 g m.a./ha. Le phytoprotecteur cloquintocet-mexyl, ajouté dans la bouillie de pulvérisation à raison de 9,94-10,1 g de cloquintocet-mexyl/ha, a été appliqué dans les essais de 2010 et de 2011. Des échantillons de fourrage ont été prélevés, et des échantillons de foin ont été prélevés 1 jour (BBCH33-41; BBCH 43-55 à un site d'essai en 2011) et 17-31 jours (BBCH65-85; de la fin de la floraison au stade pâteux mou) après le traitement (JAT), respectivement. Des échantillons de paille et de grains ont été prélevés à maturité précoce, à des délais d'attente avant la récolte (DAAR) de 42-73 jours (BBCH87-97, sauf pour 4 des essais ayant eu lieu en 2010 dans lesquels le stade de croissance exact n'est pas connu : le stade BBCH99 leur a été attribué). Les traitements ont été appliqués en volumes de 97-192 L/ha et un adjuvant offert localement a été ajouté dans toutes les bouillies de pulvérisation. Dans deux des sites utilisés dans les essais réalisés en 2010, les échantillons de fourrage et de foin ont été prélevés aux DAAR de 1, 7, 14, 21 et 28 jours, et ceux de grains et de paille l'ont été environ 7 jours avant la maturité ainsi que 7, 14, 21 et 28 jours après la maturité, à des DAAR de 45-85 jours, aux fins de l'évaluation de la dissipation des résidus. Un à 13 jours avant le prélèvement des échantillons, le foin a été mis à sécher, dans le champ ou sous abri, jusqu'à ce que la teneur en eau soit à 10 % à 20 %. Des échantillons de paille ont été prélevés après le passage d'une moissonneuse-batteuse séparant les grains de la paille.

Denrée	**Dose d'application totale (g m.a./ha)**	**DAAR (jours)**	**N**	**Concentration des résidus (ppm)**						
				Min[a]	**Max[a]**	**MPFEC[b]**	**MPEEC[b]**	**Médiane[b]**	**Moyenne[b]**	**ÉT[b]**
Halauxifène-méthyl*										
Fourrage de blé	9,73-11,09	1	27	0,036	0,389	0,043	0,384	0,157	0,159	0,08
Foin de blé		17-31	27	< 0,01	0,026	< 0,01	0,025	< 0,01	< 0,011	0,004
Grain de blé		42-73	27	< 0,01	< 0,01	--	--	< 0,01	< 0,01	--

Paille de blé		42-73	27	< 0,01	0,013	< 0,01	0,012	< 0,01	< 0,01	0,0004

DAAR = délai d'attente avant la récolte; MPFEC = moyenne la plus faible des essais au champ; MPEEC = moyenne la plus élevée des essais au champ; ÉT = écart-type; N = nombre d'essais au champ. Aux fins de la détermination des MPFEC, MPEEC, médianes, moyennes et écarts-types, les valeurs inférieures à la LQ sont supposées égales à la LQ.
a Valeurs fondées sur les mesures de chaque résidu.
b Valeurs fondées sur les moyennes de chaque essai.
* Halauxifène-méthyl = résidu défini dans les végétaux

ESSAIS SUPERVISÉS AU CHAMP SUR L'ORGE | **ARLA n[os] 2226525 et 2226528**

Dix-huit essais au champ ont été menés aux États-Unis et au Canada sur l'orge pendant les saisons de végétation de 2010 et de 2011 dans les zones 1 (1 essai), 5/5A/5B (3 essais), 7 (4 essais), 7A (1 essai), 9 (1 essai), 10 (1 essai), 11 (1 essai) et 14 (6 essais). À chaque site d'essai, comportant une parcelle non traitée et une parcelle traitée, l'halauxifène-méthyl (sous forme de GF-2685, des granulés hydrodispersibles [WDG] contenant 10 % de matière active, soit 104-106 g e.a. d'halauxifène-méthyl/kg) a été appliqué comme traitement généralisé unique par pulvérisation foliaire visant le stade de la dernière feuille (BBCH39; stades véritables au moment de l'application : BBCH22 à 49) à des doses variant de 9,98 à 10,98 g d'halauxifène-méthyl/ha. Le phytoprotecteur cloquintocet-mexyl, ajouté dans la bouillie de pulvérisation à raison de 9,53 à 10,42 g de cloquintocet-mexyl/ha, a été appliqué dans les essais de 2010 et de 2011. Des échantillons de foin ont été prélevés 17-33 jours après le traitement (JAT) (BBCH73-85; du début du stade laiteux au stade pâteux mou) et des échantillons de paille et de grains ont été prélevés au début de la maturation des grains, à des DAAR de 43-83 jours (BBCH85-92). Les traitements ont été appliqués en volumes de 97-191 L/ha et un adjuvant offert localement a été ajouté dans toutes les bouillies de pulvérisation. Dans deux des sites d'essais utilisés en 2010, des échantillons de foin ont été prélevés aux DAAR de 1, 7, 14, 21 et 28 jours (s'étendant environ sur l'intervalle entre l'application et la coupe du foin aux stades laiteux à pâteux mou), et ceux de grains et de paille l'ont été environ 7 jours avant le début de la maturation ainsi que 7, 14-17, 21 et 28-31 jours après la maturité, à des DAAR de 38-78 jours, aux fins de l'évaluation de la dissipation des résidus. Dans tous les essais, un à 18 jours avant le prélèvement de la plupart des échantillons, le foin a été mis à sécher, dans le champ ou sous abri, jusqu'à ce que la teneur en eau soit à 8 % à 20 %, sauf dans deux et trois essais de 2010 où la teneur en eau du foin était supérieure à 20 % (séchage incomplet) et inférieure à 8 %, respectivement. Des échantillons de paille ont été prélevés après le passage d'une moissonneuse-batteuse séparant les grains de la paille.

Denrée	**Dose d'application totale (g m.a./ha)**	**DAAR (jours)**	**N**	**Concentration des résidus (ppm)**						
				Min[a]	**Max[a]**	**MPFEC[b]**	**MPEEC[b]**	**Médiane[b]**	**Moyenne[b]**	**ÉT[b]**
Halauxifène-méthyl*										
Foin d'orge	9,98-10,98	17-33	18	< 0,01	< 0,01	--	--	< 0,01	< 0,01	--
Grains d'orge		43-83	18	< 0,01	< 0,01	--	--	< 0,01	< 0,01	--
Paille d'orge		43-83	18	< 0,01	< 0,01	--	--	< 0,01	< 0,01	--

DAAR = délai d'attente avant la récolte; MPFEC = moyenne la plus faible des essais au champ; MPEEC = moyenne la plus élevée des essais au champ; ÉT = écart-type; N = nombre d'essais au champ. Aux fins de la détermination des MPFEC, MPEEC, médianes, moyennes et écarts-types, les valeurs inférieures à la LQ sont supposées égales à la LQ.
a Valeurs fondées sur les mesures de chaque résidu.
b Valeurs fondées sur les moyennes de chaque essai.
* Halauxifène-méthyl = résidu défini dans les végétaux

Tableau 11e Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments

DONNÉES SUR LES RÉSIDUS DANS DES CULTURES DE ROTATION	–
Ces données ne sont pas requises étant donné que, dans l'étude présentée sur les résidus dans des cultures de rotation en milieu isolé, les RRT étaient inférieures à 0,01 ppm d'équivalent halauxifène-méthyl dans toutes les matrices des cultures récoltées, quel que soit le DAP.	

ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – BLÉ	ARLA no 2226530
Site d'essai	Un essai aux États-Unis (zone 5)
Traitement	Une application foliaire unique au stade de la dernière feuille (~BBCH39)
Dose d'application	Parcelles contiguës; 10,4 et 52,1 g m.a./ha; adjuvant inclus (LASER, un mélange d'huile minérale paraffinique et d'agent de surface; 0,5 %, v/v)
Préparation commerciale / type de préparation	GF-2685; granulés hydrodispersibles (WDG) contenant 100 g e.a. d'halauxifène-méthyl/kg et 100 g m.a. de cloquintocet- mexyl/kg
Délai d'attente avant la récolte	60 jours
Produits transformés	**Facteur de transformation moyen**
Fraction de grains aspirée	Les résidus d'halauxifène-méthyl et d'halauxifène acide étaient présents en quantité inférieure à la limite de quantification dans les échantillons de grains de blé non transformés (des deux parcelles) et dans tous les produits transformés. Par conséquent, aucun facteur de transformation n'a pu être déterminé pour les produits transformés.
Son	
Son total	
Farine (mouture sèche)	
Farine de blé entier	
Farine 550	
Pain (blanc)	
Pain de grains entiers	
Finots	
Remoulages bis	
Germe	
Gluten	
Tourteau de gluten destiné à l'alimentation animale	
Amidon	

ALIMENTATION DU BÉTAIL – Bovins laitiers	**ARLA n° 2226529**

Des vaches laitières en lactation ont reçu par voie orale des doses de 1,0, 3,1 et 15,6 ppm d'halauxifène-méthyl, en solution dans l'acétone, ajouté aux aliments composés pour animaux pendant 28-29 jours consécutifs. Les doses de 1,0, 3,1 et 15,6 ppm représentent respectivement 100, 310 et 1 560 fois la charge alimentaire estimée pour les bovins à viande, ainsi que 3,1, 9,7 et 48,8 fois, respectivement, la charge alimentaire estimée pour les bovins laitiers.

Denrée	**Concentration dans la nourriture (ppm)**	**Concentrations maximales de résidus* (ppm)**	**Charge alimentaire animale (ppm)** **Bovins laitiers**	**Quantités attendues de résidus à la charge alimentaire animale (ppm)**
Lait entier	15,6	< 0,02	0,32	$<2,1\times10^{-4}$
Lait écrémé		< 0,02		
Crème		< 0,02		
Foie		0,184		$3,8 \times 10^{-3}$
Reins		0,063		$1,3 \times 10^{-3}$
Muscles		< 0,02		$2,1 \times 10^{-4}$
Graisse (sous-cutanée, mésentérique et périrénale)		< 0,02		$< 2,1 \times 10^{-4}$

* Résidus combinés d'halauxifène-méthyl plus le métabolite X11449757 (lequel a été transformé et exprimé en équivalent halauxifène-méthyl), exprimés en équivalent halauxifène-méthyl total.

Tableau 11f Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus dans des aliments

ALIMENTATION DU BÉTAIL – Poule pondeuse				
Aucune étude d'alimentation chez la poule pondeuse n'a été fournie aux fins de l'évaluation. La charge alimentaire déterminée par la charge alimentaire animale a été calculée à l'aide de données provenant de l'étude de métabolisme chez la poule (ARLA n° 2226518).				
Denrée	**Concentration dans la nourriture (ppm)**	**Concentrations maximales de résidus (ppm)**	**Charge alimentaire animale (ppm)**	**Quantités attendues de résidus à la charge alimentaire animale (ppm)**
Muscles	11,3-11,6	--	0,01	--
Peau avec graisse		< 0,002		$1,7 \times 10^{-6}$
Foie		< 0,016		$1,4 \times 10^{-5}$
Œufs		--		--

Tableau 12 Aperçu des données chimiques des résidus dans les aliments pour les études de métabolisme et l'évaluation des risques

ÉTUDES SUR LES PLANTES			
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI **Cultures principales et de rotation**	Halauxifène-méthyl		
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES **Cultures principales et de rotation**	Halauxifène-méthyl		
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES	Similaire pour le blé et le navet		
ÉTUDES ANIMALES			
ANIMAUX	**Ruminants et volaille**		
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI	Halauxifène-méthyl et le métabolite X11449757		
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES	Halauxifène-méthyl et le métabolite X11449757		
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX	Similaire pour la chèvre, la poule et le rat.		
RÉSIDU LIPOSOLUBLE	Non		
RISQUE ALIMENTAIRE ASSOCIÉ AUX ALIMENTS ET À L'EAU			
	POPULATION	**RISQUE ESTIMÉ** **% de la DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE (DJA)**	
		Aliments seuls	**Aliments et eau**
Analyse de base de l'exposition par voie alimentaire chronique non cancérigène **DJA = 0,2 mg/kg p.c./jour** **Concentration chronique estimée dans l'eau potable = 0,07 µg m.a./L (niveau 1)**	**Tous les nourrissons < 1 an**	< 1	< 1
	Enfants de 1 à 2 ans	< 1	< 1
	Enfants de 3 à 5 ans	< 1	< 1
	Enfants de 6 à 12 ans	< 1	< 1
	Jeunes de 13 à 19 ans	< 1	< 1
	Adultes de 20 à 49 ans	< 1	< 1
	Adultes de 50 ans et plus	< 1	< 1
	Femmes de 13 à 49 ans	< 1	< 1
	Population totale	< 1	< 1

Tableau 13 Devenir et comportement de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation dans l'environnement

Propriété	Substance d'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	Référence (N° ARLA)
Transformation abiotique					
Hydrolyse	Halauxifène-méthyl	10° C pH 4, TD_{50} : 245 j; pH 7, TD_{50} : 660 j; pH 9, TD_{50} : 18 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) 25° C pH 4, TD_{50} : 81 j; pH 7, TD_{50} : 155 j; pH 9, TD_{50} : 3 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) 50° C pH 4, TD_{50} : 12 j; pH 7, TD_{50} : 17 j; pH 9, TD_{50} : 0,2 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés)	Principal : X11393729	L'hydrolyse peut contribuer à la dissipation globale de l'halauxifène-méthyl, particulièrement à un pH alcalin.	2226413
Phototransformation au sol	Halauxifène-méthyl	TD_{50} (irradié) : 8,66 j; TD_{50} (sans lumière) : 3,48 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) Une demi-vie de phototransformation n'a pu être calculée puisque la dissipation était plus rapide lorsque non exposé à la lumière.	Principal, irradié : X11393729 Principal, sans lumière : X11393729 X11449757 Secondaire, irradié : X11449757 CO_2 Secondaire, sans lumière : CO_2	Ne devrait pas constituer un mode de dissipation important.	2226535
Phototransformation dans l'eau	Halauxifène-méthyl	Tampon stérile au pH 7 TD_{50} (irradié) : 0,003 j; TD_{50} (sans lumière) : 158 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) Eau naturelle stérile	Principal, irradié : X11393729 Deg. 1 Deg. 2 Deg. 4 Deg. 10 Deg. 11 Deg. 14	Peut constituer un mode de dissipation important de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation près de la	2226414

Propriété	Substance d'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	Référence (N° ARLA)
		TD_{50} (irradié) : 0,005 j; TD_{50} (sans lumière) : 7,43 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) Le TD_{50} environnemental prévu de l'halauxifène-méthyl dans un tampon stérile au pH 7 et eau naturelle est de moins de 10 minutes sous le soleil estival à une latitude de 40 °N. Rendement quantique, φ = 5,63	CO_2 Principal, sans lumière : X11393729 Secondaire, irradié : X11861662 Deg. 3 Deg. 5 Deg. 9 Deg. 13 Deg. 16 Composés organiques volatils Secondaire, sans lumière : Aucun	surface des plans d'eau.	
Phototransformation dans l'air	Halauxifène-méthyl	On ne s'attend pas à ce que l'halauxifène-méthyl soit volatil dans des conditions réelles, d'après la valeur de sa pression de vapeur et de la constante de la loi de Henry. Les informations supplémentaires fournies indiquent un TD_{50} de 2,155 j (méthode d'estimation d'Atkinson).			2226416
Biotransformation					
Biotransformation dans les sols sous des conditions aérobies	Halauxifène-méthyl	20° C loam argileux : TD_{50} : 2,13 j; TD_{90} : 17,5 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 5,27 j) loam : TD_{50} : 1,43 j; TD_{90} : 5,35 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 1,61 j) loam limoneux : TD_{50} : 1,27 j; TD_{90} : 6,52 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 1,96 j) loam sableux : TD_{50} : 1,08 j; TD_{90} : 3,59 j (CPO – les deux types de radiomarquage	Principal : X11393729 : TD_{50} : 0,972-19 5 j; TD_{90} : 6,62-138 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés) X11449757 : TD_{50} : 9,85-85,7 j; TD_{90} : 83,7-327 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés) CO_2 Secondaire : X11406790	L'halauxifène-méthyl n'est pas persistant. Le X11393729 est non persistant à légèrement persistant. Le 1449757 est non persistant à modérément persistant. La biotransformation dans les sols sous des conditions aérobies constitue un mode de dissipation de l'halauxifène-méthyl.	2226534

Propriété	Substance d'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	Référence (N° ARLA)
		combinés)			
		10 °C loam limoneux : TD_{50} : 2,62 j; TD_{90} : 13 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés)	Principal : X11393729 : TD_{50} : 14,9 j; TD_{90} : 74,2 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés) X11449757 : TD_{50} : 73,2 j; TD_{90} : 243 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) CO_2 Secondaire : X11406790	L'halauxifène-méthyl n'est pas persistant. Le X11393729 est légèrement persistant. Le 1449757 est modérément persistant. La biotransformation dans les sols sous des conditions aérobies constitue un mode de dissipation de l'halauxifène-méthyl.	2226533
Biotransformation dans les sols anaérobies	Halauxifène-méthyl	loam argileux : TD_{50} : 2,75 j; TD_{90} : 23,6 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 7,1 j) loam : TD_{50} : 1,23 j; TD_{90} : 10,3 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 3,09 j) loam limoneux : TD_{50} :0,935 j; TD_{90} : 3,11 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) loam sableux : TD_{50} : 1,43 j; TD_{90} : 13,5 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés;demi-vie représentative aux fins de modélisation : 4,07 j)	Principal : X11393729 : TD_{50} : 16,6-108 j TD_{90} : 47-340 j (CPO ou EVOI – les deux types de radiomarquage combinés) X11449757 : le TD_{50} n'a pu être calculé puisque les concentrations ont augmenté jusqu'à la fin de l'étude Secondaire : X11406790 CO_2	L'halauxifène-méthyl n'est pas persistant. Le 11393729 est légèrement à modérément persistant. Le X11449757 s'est accumulé au long de la période d'étude. La biotransformation dans les sols anaérobies constitue un mode de dissipation de l'halauxifène-méthyl.	2226533

Propriété	Substance d'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	Référence (N° ARLA)
Biotransformation dans les systèmes eau-sédiments anaérobies	Halauxifène-méthyl	<u>eau de lac : sédiment de loam sableux</u> TD_{50} système total : 5,01 j; TD_{90} : 16,6 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) <u>eau de lac : sédiment de loam limoneux</u> TD_{50} système total : 0,85 j; TD_{90} : 3,03 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés;demi-vie représentative aux fins de modélisation : 0,911 j)	<u>Principal :</u> X11393729 : TD_{50} système total : 2,96-11,6 j TD_{90} : 9,85-38,6 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) X11449757 : TD_{50} système total : 37,7-81,6 j TD_{90} : 125-734 j (CPO ou EVOI – les deux types de radiomarquage combinés) X11406790 : TD_{50} système total : 2,19-6,69 j; TD_{90} : 7,28-22,2 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) CO_2 <u>Secondaire :</u> Aucun	Halauxifène-méthyl, X11393729 et X11406790 ne sont pas persistants. Le X11449757 est légèrement à modérément persistant. La biotransformation dans les systèmes eau-sédiments aérobies constitue un mode de dissipation de l'halauxifène-méthyl.	2226540
Biotransformation dans les systèmes eau-sédiments anaérobies	Halauxifène-méthyl	<u>eau de lac : sédiment de loam argileux</u> TD_{50} système total : 0,538 j; TD_{90} : 1,79 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) <u>eau naturelle : sédiment de loam sablo-argileux</u> TD_{50} système total : 1,01 j; TD_{90} : 9,22 j (EVOI – les deux types de radiomarquage combinés;demi-vie représentative aux fins de modélisation : 2,78 j)	<u>Principal :</u> X11393729 : TD_{50} système total : 3,72-4,4 j; TD_{90} : 12,4-14,6 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) X11449757 : le TD_{50} n'a pu être calculé puisque les concentrations ont augmenté jusqu'à la fin de l'étude pour les deux systèmes testés. X11406790 :	Halauxifène-méthyl, X11393729 et X11406790 ne sont pas persistants. Le X11449757 s'est accumulé au long de la période d'étude. La biotransformation dans les systèmes eau-sédiments anaérobies constitue un mode de dissipation de l'halauxifène-méthyl.	2226539

Propriété	Substance d'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	Référence (N° ARLA)
			TD système total$_{50}$: 3,69-6,06 j; TD$_{90}$: 12,2-20,1 j (CPO – les deux types de radiomarquage combinés) Secondaire : CO_2		
Mobilité					
Adsorption/désorption du sol	Halauxifène-méthyl et ses principaux produits de transformation dans le sol	Sept sols : K_F : 6,2-670,6 $\mu g^{1-1/n} ml^{1/n} g^{-1}$; K_{FCO} : 141-2 197 $\mu g^{1-1/n} ml^{1/n} g^{-1}$; 1/n : 0,74-0,93; K_d : 12,9-880,3 ml/g; K_{CO} : 378-2 660 mL/g	X11393729 K_F : 0,4-113 $\mu g^{1-1/n} ml^{1/n} g^{-1}$; K_{FCO} : 26-341 $\mu g^{1-1/n} ml^{1/n} g^{-1}$; 1/n : 0,83-0,95; K_d : 0,4-140,2 ml/g; K_{CO} : 28-423 ml/g X11449757 K_F : 0,3-134,2 $\mu g^{1-1/n} ml^{1/n} g^{-1}$; K_{FCO} : 15-405 $\mu g^{1-1/n} ml^{1/n} g^{-1}$; 1/n : 0,83-0,95; K_d : 0,3-162,3 ml/g; K_{CO} : 15-490 ml/g	Le potentiel de mobilité de l'halauxifène dans le sol est léger à modéré sol. Le potentiel de mobilité du X11393729 et du X11449757 dans le sol est modéré à très élevé.	2226537
Lessivage du sol	Non requis parce que le demandeur a soumis une étude acceptable sur l'adsorption/la désorption.				
Volatilisation	Non requis en raison de la faible pression de vapeur ($5,9 \times 10^{-9}$ Pa à 20 °C) et de la constante de la loi de Henry (1,2 10-11 atm m^3/mol à 20 °C).				
Études au champ					
Dissipation dans le sol au Canada et aux États-Unis	GF-2685 (formulation dispersible dans l'eau; 10,42 % halauxifène-méthyl)	Six sites de sol nu et deux sites cultivés TD$_{50}$: 1,54-14,8 j; TD$_{90}$: 19,3-908 j (EVOI et CPODP) Couche la plus profonde avec détections : 30-45 cm à 60-75 cm^2	Principal : X11393729 : TD$_{50}$: 11,5-409 j; TD$_{90}$: 38,1-1 359 j; couche la plus profonde avec détections : 0-15 cm à 60-75 cm X11449757 : TD$_{50}$: 6,52-428 j TD$_{90}$: 72,4-1 791 j; couche la	L'halauxifène-méthyl est non persistant à légèrement persistant dans diverses conditions terrestres. Le X11393729 et le X11449757 ne sont pas persistants.	2266231

Propriété	Substance d'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	Référence (N° ARLA)
			plus profonde avec détections : 0-15 cm à 60-75 cm Secondaire : Aucun	La plus grande partie de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation a été mesurée dans les premiers 30 cm du sol. Les concentrations sous 30 cm étaient faibles (≤ 2,4 % des concentrations maximales d'origine mesurées). Aucune rémanence importante de résidus jusqu'à la saison de croissance suivante.	
Dissipation en milieu aquatique	Aucune étude menée au champ sur la dissipation en milieu aquatique avec l'halauxifène-méthyl n'a été soumise et des données sur la dissipation de l'halauxifène-méthyl en milieu aquatique ne sont pas requises.				
Bioconcentration/bioaccumulation					
Bioconcentration chez les poissons	Halauxifène-méthyl	Facteur de (FBC) bioconcentration pour le corps entier à l'état stationnaire : 183-214 FBC cinétique pour le corps entier : 214-233 Temps pour dépuration à 95 % des résidus de ^{14}C : 0,5-1,6 j pour poisson entier.	X11393729 X11406790 X11449757 Conjugués glucuronide de l'halauxifène-méthyl Conjugué sulfate pour le X11406790	Aucune bioconcentration en grandes quantités chez les poissons dans les conditions d'essai de l'étude. Le temps nécessaire à une épuration à 95 % des résidus de ^{14}C était de 0,5-1,6 jour.	2226556

[1] modèles cinétiques : CPO = cinétique de premier ordre; EVOI = équation de vitesse d'ordre indéterminé; CPODP = cinétique de premier ordre double en parallèle.

[2] L'halauxifène-méthyl a été détecté à 0,7 % des concentrations initiales mesurées à un emplacement au jour 1.Le déplacement rapide vers le bas pourrait avoir été causé par un processus autre que le lessivage, notamment l'écoulement préférentiel.

Tableau 14 Toxicité de l'halauxifène-méthyl et de ses principaux produits de transformation pour les espèces terrestres non cibles

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur cible	Degré de toxicité[1]	Référence (N° ARLA)
Invertébrés					
Lombric, *Eisenia foetida*	14 j aiguë	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : sol > 1 000 mg m.a./kg	Aucune classification	2226588
	14 j aiguë	XDE-729 acide (X11393729)	CL_{50} : sol > 1000 mg/kg	Aucune classification	2226589
	14 j aiguë	X11449757	CL_{50} : sol > 1000 mg/kg	Aucune classification	2226590
Abeille, *Apis mellifera*	Orale 48 h	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 108 µg m.a./abeille	Relativement non toxique	2226584
	Contact 48 h	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 98,1 µg m.a./abeille	Relativement non toxique	2226584
Acarien prédateur, *Typhlodromus pyri*	Contact 7 j, plaques de verre (évaluation préalable)	GF-2685 (formulation; 10,6 % a/s halauxifène-méthyl)	TL_{50} : > 1 000 g GF 2685/ha (> 106 g m.a./ha)	Aucune classification	2279879
Guêpe parasitoïde, *Aphidius rhopalosiphi*	Contact 48 h, plaques de verre (évaluation préalable)	GF-2685 (formulation; 10,6 % a/s halauxifène-méthyl)	TL_{50} : > 1 000 g GF-2685/ha (> 106 g m.a./ha)	Aucune classification	2279878
Acarien prédateur du sol, *Hypoaspis aculeifer*	Chronique 14 j (sol artificiel)	Halauxifène-méthyl	CSEO : Sol 25 mg m.a./kg (concentration maximale analysée)	Aucune classification	2226586
	Chronique 14 j (sol artificiel)	XDE-729 acide (X11393729)	CSEO : sol12,5 mg/kg (nombre moyen de juvéniles)	Aucune classification	2279932
	Chronique 14 j (sol artificiel)	X11449757	CSEO : sol 25 mg/kg (concentration maximale analysée)	Aucune classification	2279933
Collambole, *Folsomia candida*	28 j chronique (sol artificiel)	Halauxifène-méthyl	CSEO : sol 1 000 mg m.a./kg (concentration maximale analysée)	Aucune classification	2226585
	28 j chronique (sol artificiel)	XDE-729 acide (X11393729)	CSEO : sol 25 mg/kg (concentration maximale analysée)	Aucune classification	2279934
	28 j chronique (sol artificiel)	X11449757	CSEO : sol 10 mg/kg (concentration maximale analysée)	Aucune classification	2279935
Oiseaux					
Colin de Virginie, *Colinus virginianus*	Aiguë	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 2 250 mg m.a./kg p.c.	Relativement non toxique	2226541
	Alimentaire 5 j	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 6 000 mg m.a./kg p.c. (CL_{50} : > 1 500 mg m.a./kg m.c/j)	Relativement non toxique	2226543
	Reproduction 21 semaines	Halauxifène-méthyl	CSEO : 403 mg m.a./kg d'aliments (réduction du nombre d'oisillons/embryons	Aucune classification	2226545

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur cible	Degré de toxicité[1]	Référence (N° ARLA)
			de 3 semaines) (DSEO : 36,9 mg m.a./kg p.c./j)		
Canard colvert, *Anas platyrhynchos*	Alimentaire 5 j	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 6 000 mg m.a./kg d'aliments (CL_{50} : > 2 234 mg m.a./kg p.c./j)	Relativement non toxique	2226544
	Reproduction 20 semaines	Halauxifène-méthyl	CSEO : sol 1 040 mg m.a./kg (concentration maximale analysée) (DSEO : > 160,5 mg m.a./kg p.c./j)	Aucune classification	2226546
Diamant mandarin, *Poephila guttata*	Aiguë	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 2 250 mg m.a./kg p.c.	Relativement non toxique	2226542
Mammifères					
Rat	Aiguë	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 5 000 mg/kg p.c.	Relativement non toxique	2226448
		GF-2685 (formulation; 10,6 % halauxifène-méthyl)	CL_{50} : > 5 000 mg/kg p.c.	La formulation est relativement non toxique	2226179
		GF-2687 (formulation 21 % d'halauxifène-méthyl et 10,6 % de florasulame)	CL_{50} : > 5 000 mg/kg p.c.	La formulation est relativement non toxique	2226247
		GF-2688 (formulation 1,56 % d'halauxifène-méthyl et 35 % de fluroxypyr)	CL_{50} : > 5 000 mg/kg p.c.	La formulation est relativement non toxique	2226305
		XDE-729 acide (X11393729)	CL_{50} : > 5 000 mg/kg p.c./j	Relativement non toxique	2226447
	Reproduction sur deux générations	XDE-729 acide (X11393729)	Parentale DSENO : 104/103 mg/kg p.c./j pour les mâles/femelles (gain de poids, consommation d'aliments, pathologie macroscopique, histologie) Reproduction DSENO : 443 mg/kg p.c./j (dose maximale analysée)	Aucune classification	2226496
	Développement, exposition alimentaire de femelles en gestation	Halauxifène-méthyl	Maternelle DSENO : 159 mg/kg p.c./j (gain de poids, consommation d'aliments, poids du foie, homogénéité	Aucune classification	2226499

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur cible	Degré de toxicité[1]	Référence (N° ARLA)
			cytoplasmique des hépatocytes) Développement DSENO : 323 mg/kg p.c./j (dose maximale analysée)		
		XDE-729 acide (X11393729)	Maternelle DSENO : 140 mg/kg p.c./jour (mortalité, masse corporelle, gain de poids, consommation d'aliments, poids de l'utérus gravide) Développement DSENO : 140 mg/kg p.c./j (poids fœtal, résorptions complètes, résorptions/mères, pertes post-implantatoires, retards d'ossification des corps vertébraux thoraciques)	Aucune classification	2226500
Lapin	Développement, exposition alimentaire de femelles en gestation	Halauxifène-méthyl	Maternelle DSENO : 391 mg/kg p.c./j (poids de l'utérus gravide) Développement DSENO : 6 mg/kg p.c./j (résorption, pertes post-implantatoires)	Aucune classification	2226501
		XDE-729 acide (X11393729)	Maternelle DSENO : 434 mg/kg p.c./j (gain de poids, consommation d'aliments) Développement DSENO : sol 1094 mg/kg (dose maximale analysée)	Aucune classification	2226504
Végétation vasculaire					
Espèces des monocotylédones et dicotylédones (oignon, ivraie, avoine, betterave à sucre, concombre, carotte, colza, soja, tomate, et/o maïs et/ou féverole et/ou tournesol)	Levée des semis 21 j	GF-2685 (formulation; 10,6 % halauxifène-méthyl)	Espèces les plus sensibles parmi 10 espèces : ER_{25} : 2,05 g e.a./ha ER_{50} : 7,47 g e.a./ha (poids des tiges de la carotte, *Daucus carota*)	Aucune classification	2363994
		GF-2687 (formulation 200 g d'halauxifène-méthyl/kg et 200 g de florasulame/	Plus sensibles d'entre 11 espèces : ER_{25} : 0,82 g GF-2687/ha ER_{50} : 3,83 g GF-2687/ha (longueur des tiges du tournesol,	Aucune classification	2279898

Organisme	Exposition	Substance d'essai	Valeur cible	Degré de toxicité[1]	Référence (N° ARLA)
		kg)	*Helianthus annus*)		
		XDE-729 acide (X11393729)	Plus sensibles d'entre 11 espèces : ER_{25} : n'a pas fait l'objet d'un rapport ER_{50} : 0,38 g/ha (poids à l'état frais de la carotte, *Daucus carota*)	Aucune classification	2226598
		X11449757	Toutes les 11 espèces à l'essai : ER_{25} : > 15 g/ha ER_{50} : > 15 g/ha (taux maximal analysé)	Aucune classification	2226602
	Vigueur végétative 21 j	GF-2685 (formulation; 10,6 % halauxifène-méthyl)	Plus sensibles d'entre 10 espèces : ER_{25} : 0,0114 g e.a./ha ER_{50} : 0,0745 g e.a./ha (poids des tiges du soja, *Glycine max*) DD_5 de la DSE de la DE_{50} : 0,039 g e.a./ha	Aucune classification	2226597
		GF-2687 (formulation 200 g d'halauxifène-méthyl/kg et 200 g de florasulame/ kg)	Plus sensibles d'entre 11 espèces : ER_{25} : 0,14 g GF-2687/ha ER_{50} : 1,40 g GF-2687/ha (longueur des tiges du tournesol, *Helianthus annus*) DD_5de la DSE de la DE_{50} : 0,45 g GF-2687/ha	Aucune classification	2279897

[1] Classification de l'EPA des États-Unis, le cas échéant.

Tableau 15 Évaluation préliminaire et évaluation approfondie des risques de l'halauxifène-méthyl pour les espèces non ciblées autres que les oiseaux et les mammifères

Organisme	Exposition	Valeur cible	CEE	QR	Niveau préoccupant
Invertébrés					
Lombric	Aiguë	CL_{50}/2 : > 500 mg m.a./kg sol	0,0046 mg m.a./kg sol	< 0,0001	Non dépassé
Abeille	Contact	CL_{50} : > 98,1 µg m.a./abeille	0,0105 kg m.a./ha × 2,4 µg m.a./abeille par kg/ha = 0,0245 µg m.a./abeille	< 0,0002	Non dépassé
	Orale	CL_{50} : > 108 µg m.a./abeille	0,0105 kg m.a./ha × 230 µg m.a./abeille par kg/ha = 0,29 µg m.a./abeille	< 0,003	Non dépassé

Organisme	Exposition	Valeur cible	CEE	QR	Niveau préoccupant
	Couvain	L'exposition à l'halauxifène-méthyl ne devrait entraîner aucun risque d'après le mode d'action, l'absence d'effets observés chez les abeilles adultes et l'absence d'effets pertinents sur d'autres insectes immatures (chironomidés et les arthropodes utiles).			
Arthropode prédateur, *Typhlodromus pyri*	Contact, plaque de verre	TL_{50} : 106 g m.a./ha	Au champ : 10,5 g m.a./ha	Au champ : < 0,1	Non dépassé
			Hors champ (pulv. aérienne, dérive de 17 %) : 1,8 g m.a./ha	Hors champ (aérien) : < 0,02	Non dépassé
			Hors champ (appl. au sol, dérive de 3 %) : 0,3 g m.a./ha	Hors champ (sol) : < 0,003	Non dépassé
Arthropode parasite, *Aphidius rhopalosiphi*	Contact, plaque de verre	TL_{50} : 106 g m.a./ha	Au champ : 10,5 g m.a./ha	Au champ : < 0,09	Non dépassé
			Hors champ (pulv. aérienne, dérive de 17 %) : 1,8 g m.a./ha	Hors champ (aérien) : < 0,02	Non dépassé
			Hors champ (appl. au sol, dérive de 3 %) : 0,3 g m.a./ha	Hors champ (sol) : < 0,003	Non dépassé
Invertébré terrestre, *Hypoaspis aculeifer*	Sol artificiel, chronique	CSEO : sol 25 mg m.a./kg	0,00464 mg m.a./kg sol	0,0002	Non dépassé
Végétation vasculaire					
Végétation vasculaire	Levée des semis	ER_{25} : 2,05 g e.a./ha	Au champ : 10 g e.a./ha	Au champ : 4,9	Dépassé
			Hors champ (pulvérisation aérienne, dérive de 17 %) : 1,7 g e.a./ha	Hors champ (aérien) : 0,83	Non dépassé
			Hors champ (appl. au sol, dérive de 3 %) : 0,3 g e.a./ha	Hors champ (sol) : 0,15	Non dépassé
	Vigueur végétative	DD_5 de la DSE pour les valeurs de la DE_{50} : 0,039 g e.a./ha	Au champ : 10 g e.a./ha	Au champ : 256	Dépassé
			Hors champ (pulv. aérienne, dérive de 17 %) : 1,7 g e.a./ha	Hors champ (aérien) : 43,6	Dépassé
			Hors champ (appl. au sol, dérive de 3 %) : 0,3 g e.a./ha	Hors champ (sol) : 7,7	Dépassé
	Levée des semis – GF-2687	ER_{25} : 0,82 g GF-2687/ha	Au champ : 25 g GF-2687/ha	Au champ : 30	Dépassé
			Hors champ (appl. au sol, dérive de 3 %) : 0,75 g GF-2687/ha	Hors champ (sol) : 0,9	Non dépassé
	Vigueur végétative – GF-2687	DD_5 de la DSE pour les valeurs de la DE_{50} : 0,45 g GF-2687/ha	Au champ : 25 g GF-2687/ha	Au champ : 56	Dépassé
			Hors champ (appl. au sol, dérive de 3 %) : 0,75 g GF-2687/ha	Hors champ (sol) : 1,7	Dépassé

Tableau 16 Évaluation du niveau de risque de l'halauxifène-méthyl pour les oiseaux et les mammifères

	Toxicité (mg m.a../kg p.c./j)	Guilde alimentaire (aliment)	EJE (mg m.a../kg p.c.)[1]	QR	Niveau préoccupant
Petit oiseau (0,02 kg)					
Aiguë	> 225	Insectivore (petits insectes)	0,53	< 0,002	Non dépassé
Reproduction	36,9	Insectivore (petits insectes)	0,53	0,01	Non dépassé
Oiseau de taille moyenne (0,1 kg)					
Aiguë	> 225	Insectivore (petits insectes)	0,41	< 0,002	Non dépassé
Reproduction	36,9	Insectivore (petits insectes)	0,41	0,01	Non dépassé
Oiseau de grande taille (1 kg)					
Aiguë	> 225	Herbivore (herbe courte)	0,43	< 0,002	Non dépassé
Reproduction	36,9	Herbivore (herbe courte)	0,43	0,01	Non dépassé
Petit mammifère (0,015 kg)					
Aiguë	> 500	Insectivore (petits insectes)	0,30	< 0,001	Non dépassé
Reproduction	6	Insectivore (petits insectes)	0,30	0,05	Non dépassé
Mammifère de taille moyenne (0,035 kg)					
Aiguë	> 500	Herbivore (herbe courte)	0,95	< 0,002	Non dépassé
Reproduction	6	Herbivore (herbe courte)	0,95	0,16	Non dépassé
Mammifère de grande taille (1 kg)					
Aiguë	> 500	Herbivore (herbe courte)	0,51	< 0,001	Non dépassé
Reproduction	6	Herbivore (herbe courte)	0,51	0,08	Non dépassé

[1] EAE=Exposition alimentaire estimée; calculée en utilisant la formule suivante : (TIA/p.c.) × CEE, où :
TIA : taux d'ingestion alimentaire. Pour les oiseaux génériques dont le poids corporel est inférieur ou égal à 200 g, l'équation « passereau » a été utilisée; pour les oiseaux génériques dont le poids corporel est supérieur à 200 g, l'équation « tous les oiseaux » a été utilisée :
Équation passereau (poids corporel < ou = 200 g) : TIA (g poids sec/jour) = 0,398 (p.c. en g)^{0,850}
Équation tous les oiseaux (poids corporel > 200 g) : FIR (g poids sec/jour) = 0,648 (p.c. en g) ^{0,651}
Pour les mammifères, on a utilisé l'équation pour « tous les mammifères » : TIA (g poids sec/jour) = 0,235 (p.c. en g)^{0,822}
p.c. : Poids corporel générique
CEE : Concentration de pesticide sur l'aliment. Dans l'évaluation préalable, on a utilisé des aliments pertinents représentant la CEE la plus prudente pour chaque guilde alimentaire.

Tableau 17 Évaluation préalable et évaluation affinée des risques des produits de transformation de l'halauxifène-méthyl pour les espèces terrestres

Organisme	Exposition	Valeur cible	CEE	QR	Niveau préoccupant
XDE-729 acide (X11393729)					
Lombric	Aiguë	CL_{50}/2 : sol > 500 mg/kg	0,0044 mg/kg sol	< 0,0001	Non dépassé
Invertébrés terrestres	Sol artificiel, chronique	CSEO : sol 12,5 mg/kg	0,0044 mg/kg sol	0,0004	Non dépassé
Végétation vasculaire	Levée des semis	DE_{50}/2 (pour estimer une DE_{25}) : 0,19 g/ha	Au champ : 10 g/ha	Au champ : 52,2	Dépassé
			Hors champ (pulv. aérienne, dérive de	Hors champ (aérien) : 8,9	Dépassé

Organisme	Exposition	Valeur cible	CEE	QR	Niveau préoccupant
			17 %) : 1,7 g/ha		
			Hors champ (appl. au sol, dérive de 3 %) : 0,3 g/ha	Hors champ (sol) : 1,6	Dépassé
X11449757					
Lombric	Aiguë	CL_{50}/2 : > 500 mg/kg sol	0,0042 mg/kg sol	< 0,0001	Non dépassé
Invertébrés terrestres	Sol artificiel, chronique	CSEO : 10 mg/kg sol	0,0042 mg/kg sol	0,0004	Non dépassé
Plantes vasculaires	Émergence du semis	DE_{25} : > 15 g/ha	Au champ : 9,6 g/ha	Au champ : 0,6	Non dépassé

Tableau 18 Toxicité de l'halauxifène-méthyl, de ses principaux produits de transformation et des préparations d'halauxifène-méthyl sur les espèces aquatiques non ciblées

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité[1]	Référence (N° ARLA)
Espèces d'eau douce					
Daphnia magna	Aiguë sur 48 h	Halauxifène-méthyl	CE_{50} : 2,12 mg m.a./L	Modérément toxique	2226558
	Aiguë sur 48 h	XDE-729 acide (X11393729)	CE_{50} : > 106 mg/L	Quasi non toxique	2226559
	Aiguë sur 48 h	X11449757	CE_{50} : > 115 mg/L	Quasi non toxique	2226560
	Aiguë sur 48 h	X11406790	CE_{50} : > 25 mg/L	Non toxique jusqu'à la limite de solubilité de l'essai	2226557
	Chronique sur 21 j	Halauxifène-méthyl	CSEO : 0.484 mg m.a./L (taille adulte et reproduction)	Aucune classification	2226562
	Chronique sur 21 j	XDE-729 acide (X11393729)	CSEO : 98,3 mg/L (concentration maximale d'essai)	Aucune classification	2226561
Invertébré vivant dans les sédiments, *Chironomus dilutus*	Aiguë sur 10 j; sédiments enrichis	Halauxifène-méthyl radiomarqué et non marqué	CL_{50} : > 89,3 mg des résidus radioactifs totaux/kg vivant dans les sédiments (> 10 mg des résidus radioactifs totaux/L dans les eaux sus-jacentes; > 5,63 mg des résidus radioactifs totaux/L dans l'eau interstitielle) (moyenne géométrique des concentrations)	Non toxique jusqu'à la dose maximale d'essai	2226575
Invertébré vivant dans les sédiments, *Chironomus riparius*	Chronique sur 28 j; eau enrichie	Halauxifène-méthyl radiomarqué et non marqué	CSEO : 1,20 mg des résidus radioactifs totaux/L dans les eaux sus-jacentes (0,12 mg des résidus radioactifs totaux/L dans l'eau	Non toxique jusqu'à la limite de solubilité de l'essai	2226563

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité[1]	Référence (N° ARLA)
			interstitielle et 1,81 mg des résidus radioactifs totaux/kg vivant dans les sédiments) (concentration maximale d'essai; moyenne géométrique des concentrations)		
Truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*	Aiguë sur 96 h	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : 2,01 mg m.a./L	Modérément toxique	2226547
	Aiguë sur 96 h	XDE-729 acide (X11393729)	CL_{50} : > 107 mg/L	Quasi non toxique	2226550
	Aiguë sur 96 h	X11449757	CL_{50} : > 124 mg/L	Quasi non toxique	2226551
	Aiguë sur 96 h	X11406790	CL_{50} : > 29 mg/L	Non toxique jusqu'à la limite de solubilité de l'essai	2226549
Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	Aiguë sur 96 h	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 3,22 mg m.a./L (limite de solubilité) (30 % de mortalité observée à la concentration maximale d'essai)	Non toxique jusqu'à la limite de solubilité de l'essai	2226548
	Premier stade de vie sur 35 j	Halauxifène-méthyl	CSEO : 0,259 mg m.a./L (survie après éclosion et taille d'alevin)	Aucune classification	2226554
	Premier stade de vie sur 33 j	XDE-729 acide (X11393729)	CSEO : 11,8 mg/L (concentration maximale d'essai)	Aucune classification	2226555
	Premier stade de vie sur 34 j	X11449757	CSEO : 8,9 mg/L (concentration maximale d'essai)	Aucune classification	2226552
	Reproduction à court terme sur 21 j	Halauxifène-méthyl	CSEO : 0,077 mg m.a./L (fécondité et fertilité) Aucun effet lié au traitement sur le caractère sexuel secondaire des mâles et des femelles, sur la vitellogénine du mâle ou sur l'histopathologie des gonades des mâles et des femelles	Aucune classification La diminution de la fécondité et de la fertilité n'a pas été considérée comme causée par l'activité (anti-)oestrogénique, l'activité (anti-)androgène ou l'inhibition de l'aromatase	2226605
			CSEO : 0,078 mg m.a./L (concentration maximale d'essai)	Aucune classification	2279931
	Reproduction à court terme sur 21 j	XDE-729 acide (X11393729)	CSEO : 12 mg/L (concentration maximale d'essai)	Aucune classification	2226603

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité[1]	Référence (N° ARLA)
Amphibien, dactylèthre africain, *Xenopus laevis*	Aiguë sur 96 h, têtards	Halauxifène-méthyl	CE_{50} : > 2,0 mg m.a./L (concentration maximale atteinte) (45 % de mortalité à la concentration maximale d'essai)	Aucune classification	2226606
	Métamorphose de l'amphibien sur 21 j	Halauxifène-méthyl	CSEO : 0,38 mg m.a./L (concentration maximale d'essai) Aucune action sur la thyroïde et aucun effet nocif causé par le solvant véhicule seul	Aucune classification Action sur la thyroïde peu probable jusqu'à 0,38 mg m.a./L.	2226604
Algues vertes, *Pseudokirchneriella subcapitata*	Aiguë sur 96 h	Halauxifène-méthyl	CE_{50} : > 0,245 mg m.a./L (limite de solubilité) (tous les critères d'effet)	Aucune classification Non toxique jusqu'à la limite de solubilité de l'essai	2226570
	Aiguë sur 72 h	GF-2685 (préparation; 10,6 % d'halauxifène-méthyl)	CE_{50} : 10,6 mg de GF-2685/L (1,12 mg m.a./L) (rendement)	Aucune classification	2279883
	Aiguë sur 72 h	GF-2687 (préparation; 20,9 % d'halauxifène-méthyl et 20,4 % de florasulame)	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 0,00975 mg de GF-2687/L (taux de croissance)	Aucune classification	2279894
	Aiguë sur 72 h	XDE-729 acide (X11393729)	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 23,2 mg/L (rendement)	Aucune classification	2226569
	Aiguë sur 72 h	X11449757	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 4,13 mg/L (rendement)	Aucune classification	2226574
	Aiguë sur 72 h	X11406790	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 1,8 mg/L (rendement)	Aucune classification	2226564
Algues bleu-vert, *Anabaena flos-aquae*	Aiguë sur 96 h	Halauxifène-méthyl	CE_{50} : > 0,775 mg m.a./L (limite de solubilité) (tous les critères d'effet)	Aucune classification Non toxique jusqu'à la limite de solubilité de l'essai	2226572
	Aiguë sur 72 h	XDE-729 acide (X11393729)	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 51,7 mg/L (rendement)	Aucune classification	2226567
Diatomée, *Navicula pelliculosa*	Aiguë sur 96 h	Halauxifène-méthyl	Critère d'effet le plus sensible :	Aucune classification	2226571

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité[1]	Référence (N° ARLA)
			CE_{50} : 0,5608 mg m.a./L (biomasse)		
	Aiguë sur 72 h	XDE-729 acide (X11393729)	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 49,6 mg/L (biomasse)	Aucune classification	2226568
Plante vasculaire monocotylédone, lenticule mineure, *Lemna gibba*	Dissout sur 7 j	Halauxifène-méthyl	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 2,13 mg m.a./L (nombre de frondes)	Aucune classification	2226582
	Dissout sur 7 j	GF-2685 (préparation; 10,6 % d'halauxifène-méthyl)	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 35,6 mg de GF-2685/L (3,8 mg e.a./L) (nombre de frondes)	Aucune classification	2279884
	Dissout sur 7 j	GF-2687 (préparation; 20,9 % d'halauxifène-méthyl et 20,4 % de florasulame)	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 0,0017 mg de GF-2687/L (nombre des frondes)	Aucune classification	2279895
	Dissout sur 7 j	XDE-729 acide (X11393729)	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50}/CI_{50} : 13,4 mg/L (nombre de frondes)	Aucune classification	2226583
	Dissout sur 7 j	X11449757	CE_{50} : > 92,9 mg/L (tous les critères d'effet)	Aucune classification	2226581
	Dissout sur 7 j	X11406790	CE_{50} : > 12 mg/L (tous les critères d'effet)	Aucune classification	2226580
Macrophyte aquatique dicotylédone, myriophylle en épi, *Myriophyllum spicatum*	Système eau-sédiments sur 14 j	Halauxifène-méthyl	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 0,000149 mg m.a./L (rendement selon la longueur de tige)	Aucune classification	2226579
	Système eau-sédiments sur 14 j	GF-2573 (préparation; 7,8 g d'halauxifène-méthyl/L)	CE_{50} : 0,0402 mg de GF-2573/L (environ 0,00035 mg m.a./L) (rendement selon le poids humide)	Aucune classification	2279885
	Système eau-sédiments sur 14 j	GF-2687 (préparation; 20,9 % d'halauxifène-méthyl et 20,4 % de florasulame)	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 0,00133 mg GF-2687/L (rendement selon le poids humide)	Aucune classification	2279896
	Système eau-sédiments sur 14 j	XDE-729 acide (X11393729)	CE_{50} : 0,0008 mg/L (rendement selon la longueur de tige)	Aucune classification	2226578
	Système eau-	X11449757	CE_{50} : > 0,1 mg/L	Aucune	2226577

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité[1]	Référence (N° ARLA)
	sédiments sur 14 j		(tous les critères d'effet)	classification	
	Système eau-sédiments sur 14 j	X11406790	CE_{50} : > 0,1 mg/L (tous les critères d'effet)	Aucune classification	2226576
Espèces marines/estuariennes					
Crustacé, mysis effilée, *Americamysis bahia*	Aiguë sur 48 h	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 1,3 mg m.a./L (limite de solubilité) (40 % de mortalité à la concentration maximale)	Non toxique jusqu'à la limite de solubilité de l'essai	2226593
	Chronique sur 28 j	Halauxifène-méthyl	CSEO : 0,152 mg m.a./L (croissance de la génération des parents des mâles et femelles)	Aucune classification	2226591
Amphipode vivant dans les sédiments, *Leptocheirus plumulosus*	Aiguë sur 10 j; sédiments enrichis	Halauxifène-méthyl radiomarqué et non marqué	CL_{50} : > 58,1 mg des résidus radioactifs totaux/kg de sédiments (> 0,97 mg des résidus radioactifs totaux/L dans les eaux sus-jacentes; > 5,08 mg des résidus radioactifs totaux/L dans l'eau interstitielle)	Non toxique jusqu'à la dose maximale d'essai	2226596
Mollusque, huître américaine, *Crassostrea virginica*	Aiguë sur 96 h	Halauxifène-méthyl	Calcification de la coquille : CE_{50} : > 1,21 mg m.a./L (limite de solubilité dans les conditions d'essai)	Non toxique jusqu'à la limite de solubilité de l'essai	2226594
Mené tête de mouton, *Cyprinodon variegatus*	Aiguë sur 96 h	Halauxifène-méthyl	CL_{50} : > 1,33 mg m.a./L (limite de solubilité dans les conditions d'essai)	Non toxique jusqu'à la limite de solubilité de l'essai	2226592
	Premier stade de vie sur 36 j	Halauxifène-méthyl	CSEO : 0,00272 mg m.a./L (longueur)	Aucune classification	2226595
Diatomées marines, *Skeletonema costatum*	Aiguë sur 96 h	Halauxifène-méthyl	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 0,8374 mg m.a./L (biomasse)	Aucune classification	2226573
	Aiguë sur 96 h	XDE-729 acide (X11393729)	Critère d'effet le plus sensible : CE_{50} : 64,6 mg/L (biomasse)	Aucune classification	2226566
[1] Classification de l'EPA des États-Unis, le cas échéant					

Tableau 19 Évaluation préalable des risques associés à l'halauxifène-méthyl pour les espèces aquatiques

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet (mg m.a./L)	Concentration estimée dans l'environnement (mg ma./L)	QR	Niveau préoccupant
Espèces d'eau douce					
Invertébrés	Aiguë	CE_{50}/2 1,06	0,00131	0,001	Non dépassé
	Chronique	CSEO : 0,484	0,00131	0,003	Non dépassé
Poissons	Aiguë	CL_{50}/10 : 0,201	0,00131	0,007	Non dépassé
	Premier stade de vie	CSEO : 0,259	0,00131	0,005	Non dépassé
	Reproduction à court terme	CSEO : 0,077	0,00131	0,02	Non dépassé
Amphibiens	Aiguë, têtards	CL_{50}/10 : > 0,2	0,0070	< 0,04	Non dépassé
	Métamorphose	CSEO : 0,38	0,0070	0,02	Non dépassé
Algues	Aiguë	CE_{50}/2 : 0,2804	0,00125	0,0054	Non dépassé
Plantes vasculaires (monocotylédone, *Lemna gibba*)	Dissout	CE_{50}/2 : 1,065	0,00131	0,001	Non dépassé
Plantes vasculaires à racines (dicotylédone, *Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiments	CE_{50}/2 : 0,0000745	Application directe : 0,00131	17,6	Dépassé
Espèces marines					
Crustacés	Aiguë	CL_{50}/2 : > 0,65	0,00131	< 0,002	Non dépassé
	Chronique	CSEO : 0,152	0,00131	0,009	Non dépassé
Mollusques	Aiguë	CE_{50}/2 : > 0,605	0,00131	< 0,002	Non dépassé
Poissons	Aiguë	CL_{50}/10 : > 0,133	0,00131	< 0,001	Non dépassé
	Premier stade de vie	CSEO : 0,00272	0,00131	0,5	Non dépassé
Algues	Aiguë	CE_{50}/2 : 0,4187	0,00131	0,003	Non dépassé

Tableau 20 Évaluation préalable des risques associés aux produits de transformation de l'halauxifène-méthyl pour les espèces aquatiques

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet (mg/L)	Concentration externe avec effet (mg/L)	QR	Niveau préoccupant
XDE-729 acide (X11393729)					
Espèces d'eau douce					
Invertébrés	Aiguë	CE_{50}/2 : > 53	0,00125	< 0,001	Non dépassé
	Chronique	CSEO : 98,3	0,00125	< 0,001	Non dépassé
Poissons	Aiguë	CL_{50}/10 : > 10,7	0,00125	< 0,001	Non dépassé
	Premier stade de vie	CSEO : 11,8	0,00125	< 0,001	Non dépassé

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet (mg/L)	Concentration externe avec effet (mg/L)	QR	Niveau préoccupant
	Reproduction à court terme	CSEO : 12	0,00125	< 0,001	Non dépassé
Amphibiens	Aiguë	CL_{50}/10 : > 10,7	0,0067	< 0,001	Non dépassé
	Premier stade de vie	CSEO : 11,8	0,0067	< 0,001	Non dépassé
	Reproduction à court terme	CSEO : 12	0,0067	< 0,001	Non dépassé
Algues	Aiguë	CE_{50}/2 : 11,6	0,00125	< 0,001	Non dépassé
Plantes vasculaires (monocotylédone, *Lemna gibba*)	Dissout	CE_{50}/2 : 6,7	0,00125	< 0,001	Non dépassé
Plantes vasculaires à racines (dicotylédone, *Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiment	CE_{50}/2 : 0,0004	Application directe : 0,00125	3,1	Dépassé
Espèces marines					
Algues	Aiguë	CE_{50}/2 : 32,3	0,00125	< 0,001	Non dépassé
X11449757					
Espèces d'eau douce					
Invertébrés	Aiguë	CE_{50}/2 : > 57,5	0,0012	< 0,001	Non dépassé
Poissons	Aiguë	CL_{50}/10 : > 12,4	0,0012	< 0,001	Non dépassé
	Premier stade de vie	CSEO : 8,9	0,0012	< 0,001	Non dépassé
Amphibiens	Aiguë	CL_{50}/10 : > 12,4	0,00642	< 0,001	Non dépassé
	Premier stade de vie	CSEO : 8,9	0,00642	< 0,001	Non dépassé
Algues	Aiguë	CE_{50}/2 : 2,065	0,0012	< 0,001	Non dépassé
Plantes vasculaires (monocotylédone, *Lemna gibba*)	Dissout	CE_{50}/2 : > 46,45	0,0012	< 0,001	Non dépassé
Plantes vasculaires à racines (dicotylédone, *Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiment	CE_{50}/2 : > 0,05	0,0012	< 0,02	Non dépassé
X11406790					
Espèces d'eau douce					
Invertébrés	Aiguë	CE_{50}/2 : > 12,5	0,00125	< 0,001	Non dépassé
Poissons	Aiguë	CL_{50}/10 : > 2,9	0,00125	< 0,001	Non dépassé
Amphibiens	Aiguë	CL_{50}/10 : > 2,9	0,0067	< 0,002	Non dépassé
Algues	Aiguë	CE_{50}/2 : 0,9	0,00125	0,001	Non dépassé
Plantes vasculaires (monocotylédone, *Lemna gibba*)	Dissout	CE_{50}/2 : > 6	0,00125	< 0,001	Non dépassé
Plantes vasculaires à racines (dicotylédone, *Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiment	CE_{50}/2 : > 0,05	0,00125	< 0,03	Non dépassé

Tableau 21 Évaluation préalable des risques associés au GF-2687, préparation contenant de l'halauxifène-méthyl et du florasulame, pour les espèces aquatiques

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet (mg de GF-2687/L)	Concentration externe avec effet (mg de GF-2687/L)	QR	Niveau préoccupant
Espèces dulcicoles					
Algues	Aiguë	$CE_{50}/2$: 0,0049	0,0031	0,6	Non dépassé
Plantes vasculaires (monocotylédone, *Lemna gibba*)	Dissout	$CE_{50}/2$: 0,00085	Application directe : 0,0031	3,6	Dépassé
Plantes vasculaires à racines (dicotylédones, *Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiment	$CE_{50}/2$: 0,00067	Application directe : 0,0031	4,7	Dépassé

Tableau 22 Quotients de risque pour les organismes aquatiques déterminés pour la dérive de l'halauxifène-méthyl, de ses produits de transformation et du GF-2687 (préparation d'halauxifène-méthyl et de florasulame)

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet	CEE approfondie	QR	Niveau préoccupant
Halauxifène-méthyl					
Plantes vasculaires à racines (*Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiment	$CE_{50}/2$: 0,0000745 mg m.a./L	Pulvérisation aérienne (17 % de dérive) : 0,00022 mg m.a./L	3,0	Dépassé
			Application au sol (3 % de dérive) : 0,00004 mg m.a./L	0,5	Non dépassé
XDE-729 acide (X11393729)					
Plantes vasculaires à racines (*Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiment	$CE_{50}/2$: 0,0004 mg/L	Pulvérisation aérienne (17 % de dérive) : 0,00021 mg/L	1,2	Dépassé
			Application au sol (3 % de dérive) : 0,00004 mg/L	0,2	Non dépassé
Préparation d'halauxifène-méthyl et de florasulame, GF-2687					
Plantes vasculaires (monocotylédone, *Lemna gibba*)	Dissout	$CE_{50}/2$: 0,00085 mg de GF-2687/L	Application au sol (3 % de dérive) : 0,00009 mg de GF-2687/L	0,1	Non dépassé
Plantes vasculaires à racines (*Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiment	$CE_{50}/2$: 0,00067 mg de GF-2687/L	Application au sol (3 % de dérive) : 0,00009 mg de GF-2687/L	0,1	Non dépassé

Tableau 23 Quotients de risque pour les organismes aquatiques déterminés pour le ruissellement de l'halauxifène-méthyl et de ses produits de transformation dans des plans d'eau d'une profondeur de 80 cm

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet	CEE approfondie	QR	Niveau préoccupant
Halauxifène-méthyl					
Plantes vasculaires à racines (*Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiment	$CE_{50}/2$: 0,0000745 mg m.a./L	0,000025 mg m.a./L	0,3	Non dépassé
XDE-729 acide (X11393729)					
Plantes vasculaires à racines (*Myriophyllum spicatum*)	Système eau-sédiment	$CE_{50}/2$: 0,0004 mg/L	0,00014 mg/L[1]	0,5	Non dépassé

[1]Les concentrations estimées dans l'environnement pour le XDE-729 acide (X11393729) ont été modélisées selon une approche des résidus combinés à l'halauxifène-méthyl.

Tableau 24a Allégations d'utilisation étayées pour l'herbicide GF-2685

Éléments	Allégations d'utilisation étayées
Sites/cultures d'utilisation	Blé de printemps (y compris le blé dur), blé d'hiver et orge de printemps, comme proposé.
Dose d'application	2,5-10 g e.a./ha, comme proposé (dose en fonction de l'espèce de mauvaises herbes) + Turbocharge à 0,5 % v/v comme proposé.
Nombre d'applications	Une par saison, comme proposé.
Gamme d'utilisation	Provinces des Prairies, région de la rivière de la Paix en Colombie-Britannique et Est du Canada, comme proposé.
Allégations relatives aux mauvaises herbes	Suppression du gaillet gratteron, des ressemis spontanés de lin et du chénopode blanc, et répression de l'ortie royale et de l'amarante à racine rouge à la dose de 2,5 g e.a./ha, comme proposé, sauf pour les ressemis spontanés de lin, dont la dose proposée pour la suppression était de 5,0 g e.a./ha. Suppression de la stellaire moyenne, du gaillet gratteron, des ressemis spontanés de lin, de l'ortie royale, du chénopode blanc et de l'amarante à racine rouge, et répression de la renouée liseron et du kochia à balais à la dose de 5 g e.a./ha, comme proposé. En plus des mauvaises herbes susmentionnées avec 5 g e.a./ha, suppression de la renouée liseron à la dose de 10 g e.a./ha, comme proposé.
Temps d'application	Pour la culture : postlevée à partir du stade à 1 feuille jusqu'au moment précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille pour le blé de printemps, le blé dur et l'orge, et à partir du stade de 3 feuilles jusqu'au moment précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille pour le blé d'hiver, comme proposé. Pour les mauvaises herbes : postlevée, comme proposé.
Méthode d'application	Appliquer dans un minimum de 50 L d'eau par hectare par équipement terrestre et dans un minimum de 30 L d'eau par hectare pour une pulvérisation aérienne, comme proposé.

Éléments	Allégations d'utilisation étayées
Produits d'association pour les mélanges en cuve	Toutes les applications sont effectuées après la levée des mauvaises herbes et des cultures pour la répression et la suppression de toutes les mauvaises herbes mentionnées sur l'étiquette de l'herbicide GF-2685 et pour la suppression de toutes les mauvaises herbes mentionnées sur l'étiquette des produits d'association dans les mélanges en cuve. • Refine SG à 10 g m.a./ha de thifensulfuron-méthyle et 5 g m.a./ha de tribénuron-méthyle + Agral 90 à 0,25 % v/v, pour le blé de printemps (y compris le blé dur), le blé d'hiver et l'orge, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec Refine SG + MCPA ester à 280 g e.a./ha pour le blé de printemps (y compris le blé dur), le blé d'hiver et l'orge, comme proposé; • Axial 100 EC à 60 g m.a./ha de pinoxaden + Adigor à 0,7 L/ha pour le blé de printemps et l'orge, comme proposé; • Horizon 240EC à 56 g m.a./ha de clodinafop-propargyl + Score à 0,8 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Horizon NG à 56 g m.a./ha de clodinafop-propargyl pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Puma[120] Super ou Puma Advance à 92 g m.a./ha de fénoxaprop-P-éthyl pour le blé de printemps, le blé dur et l'orge, comme proposé; • Liquide Achieve SC à 200 g m.a./ha de tralkoxydime + Turbocharge à 0,5 % v/v pour le blé de printemps, le blé dur et l'orge, comme proposé; • Everest 2.0 de 14,3 à 28,6 g m.a./ha de flucarbazone + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Traxos Herbicide à 30 g m.a./ha de pinoxaden et 30 g m.a./ha de clodinafop-propargyl pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec Refine SG + Axial 100 EC + Adigor à 0,7 L/ha pour le blé de printemps et l'orge, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec Refine SG + Horizon 240EC + Score à 0,8 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec Refine SG + Horizon NG pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec Refine SG + Everest 2.0 + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à quatre produits avec Refine SG + MCPA ester + Axial 100EC + Adigor à 0,7 L/ha pour le blé de printemps et l'orge, comme proposé; • Mélange en cuve à quatre produits avec Refine SG + MCPA ester + Everest 2.0 + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé.
Cultures de rotation (mois après l'application)	Blé de printemps (10 mois), orge (10 mois), avoine (10 mois), maïs de grande culture (10 mois), canola (10 mois), lin (10 mois), canola Juncea (10 mois), moutarde d'Abyssinie, orientale, d'Inde et blanche (10 mois), pois des champs (10 mois), soja (10 mois), tournesol (10 mois) et lentilles (22 mois), ou les champs peuvent être mis en jachère d'été, comme proposé.
Résistance à l'entraînement par la pluie	L'herbicide GF-2685 résiste à l'entraînement par la pluie dans l'heure qui suit son application, comme proposé.

Tableau 24b Allégations d'utilisation étayées pour l'herbicide Paradigm

Éléments	Allégations d'utilisation étayées
Sites/cultures d'utilisation	Blé de printemps (y compris le blé dur), blé d'hiver et orge de printemps, comme proposé.
Dose d'application	10 g e.a./ha (5 g e.a./ha d'halauxifène-méthyl + 5 g m.a./ha de florasulame) + Turbocharge à 0,5 % v/v, comme proposé.
Nombre d'applications	Une par saison, comme proposé.
Gamme d'utilisation	Provinces des Prairies et région de la rivière de la Paix en Colombie-Britannique, comme proposé.
Allégations relatives aux mauvaises herbes	Suppression de la renouée liseron, des ressemis spontanés de canola, de la stellaire moyenne, du gaillet gratteron, des ressemis spontanés de lin, du chénopode blanc, de la moutarde des champs, de l'amarante à racine rouge, de la bourse-à-pasteur, des renouées (renouée scabre, renouée persicaire) et du tabouret des champs; répression de l'ortie royale, du kochia à balais, du laiteron potager et du laiteron des champs à la dose de 10 g e.a./ha, comme proposé. Le produit permet aussi la suppression des biotypes résistants de groupe 2 de la stellaire moyenne, du chénopode blanc et de l'ortie royale, comme proposé.
Temps d'application	Pour la culture : postlevée à partir du stade de 2 feuilles jusqu'au moment précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille pour le blé de printemps, le blé dur et l'orge, et à partir du stade de 3 feuilles jusqu'au moment précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille pour le blé d'hiver, comme proposé. Pour les mauvaises herbes : postlevée, comme proposé.
Méthode d'application	Appliquer dans un minimum de 50 L d'eau par hectare par équipement terrestre, comme proposé.
Produits d'association pour les mélanges en cuve	Toutes les applications sont effectuées après la levée des mauvaises herbes et des cultures pour la répression et la suppression de toutes les mauvaises herbes mentionnées sur l'étiquette de l'herbicide Paradigm et pour la suppression de toutes les mauvaises herbes mentionnées sur l'étiquette des produits d'association dans les mélanges en cuve. • MCPA ester à 350 g e.a./ha pour le blé de printemps, le blé dur, le blé d'hiver et l'orge, comme proposé; • Curtail M à 495 g e.a./ha (75 g e.a./ha de clopyralide + 420 g e.a./L de MCPA ester) pour le blé de printemps, le blé dur, le blé d'hiver et l'orge, comme proposé; • Axial 100 EC à 60 g m.a./ha de pinoxaden + Adigor à 0,7 L/ha pour le blé de printemps et l'orge, comme proposé; • Everest 2.0 de 14,3 à 28,6 g m.a./ha de flucarbazone + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Simplicity Herbicide à 15 g m.a./ha de pyroxsulam + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester + Axial 100EC + Adigor à 0,7 L/ha pour le blé de printemps et l'orge, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester + Everest 2.0 + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester + Simplicity + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec Curtail M + Everest 2.0 + Ag-Surf ou Agral

Éléments	Allégations d'utilisation étayées
	90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec avec Curtail M + Simplicity + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé.
Cultures de rotation (mois après l'application)	Blé de printemps (10 mois), orge (10 mois), canola (10 mois), lin (10 mois), canola Juncea (10 mois), moutarde orientale, d'Inde et blanche (10 mois), pois des champs (10 mois), soja (10 mois), tournesol (10 mois) et lentilles (22 mois) ou les champs peuvent être mis en jachère d'été, comme proposé. L'avoine a été retirée de la liste des cultures de rotation proposées puisqu'elle n'apparaît comme une culture de rotation avec le florasulame.
Résistance à l'entraînement par la pluie	L'herbicide Paradigm résiste à l'entraînement par la pluie dans l'heure qui suit son application, comme proposé.

Tableau 24c Allégations d'utilisation étayées pour l'herbicide Pixxaro A

Éléments	Allégations d'utilisation étayées
Sites/cultures d'utilisation	Blé de printemps (y compris le blé dur), blé d'hiver et orge de printemps, comme proposé.
Dose d'application	82 g e.a./ha (5 g e.a./ha d'halauxifène-méthyl + 77 g m.a./ha de fluroxypyr) + Turbocharge à 0,5 % v/v, comme proposé.
Nombre d'applications	Une par saison, comme proposé.
Gamme d'utilisation	Provinces des Prairies et région de la rivière de la Paix en Colombie-Britannique, comme proposé.
Allégations relatives aux mauvaises herbes	Suppression de la renouée liseron, de la stellaire moyenne, du gaillet gratteron, des ressemis spontanés de lin, de l'ortie royale, du kochia à balais, du chénopode blanc et de l'amarante à racine rouge, et répression de la moutarde des champs à la dose de 82 g e.a./ha, comme proposé. Le produit permet aussi la suppression des biotypes résistants de groupe 2, comme proposé.
Temps d'application	Pour la culture : postlevée à partir du stade de 1 feuille jusqu'au moment précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille pour le blé de printemps, le blé dur et l'orge, et à partir du stade de 3 feuilles jusqu'au moment précédant immédiatement l'apparition de la dernière feuille pour le blé d'hiver, comme proposé. Pour les mauvaises herbes : postlevée, comme proposé.
Méthode d'application	Appliquer dans un minimum de 50 L d'eau par hectare par équipement terrestre et dans un minimum de 30 L d'eau par hectare pour une pulvérisation aérienne, comme proposé.
Produits d'association pour les mélanges en cuve	Toutes les applications sont effectuées après la levée des mauvaises herbes et des cultures pour la répression et la suppression de toutes les mauvaises herbes mentionnées sur l'étiquette de l'herbicide Pixxaro A et pour la suppression de toutes les mauvaises herbes mentionnées sur l'étiquette des produits d'association pour les mélanges en cuve. • MCPA ester de 350 à 420 g m.a./ha pour le blé de printemps (y compris le blé dur), le blé d'hiver et l'orge, comme proposé; • Curtail M à 495 g e.a./ha (75 g e.a./ha de clopyralide + 420 g e.a./ha de MCPA

Éléments	Allégations d'utilisation étayées
	ester) pour le blé de printemps (y compris le blé dur), le blé d'hiver et l'orge, comme proposé; • Axial 100 EC à 60 g m.a./ha de pinoxaden + Adigor à 0,7 L/ha pour le blé de printemps et l'orge, comme proposé; • Horizon 240EC à 56 g m.a./ha de clodinafop-propargyl + Score à 0,8 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Horizon NG à 56 g m.a./ha de clodinafop-propargyl pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Puma[120] Super ou Puma Advance à 92 g m.a./ha de fénoxaprop-P-éthyl pour le blé de printemps, le blé dur et l'orge, comme proposé; • Liquide Achieve SC à 200 g m.a./ha de tralkoxydime + Turbocharge à 0,5 % v/v pour le blé de printemps, le blé dur et l'orge, comme proposé; • Everest 2.0 de 14,3 à 28,6 g m.a./ha de flucarbazone + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Traxos Herbicide à 30 g m.a./ha de pinoxaden et 30 g m.a./ha de clodinafop-propargyl pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester ou Curtail M + Axial 100EC + Adigor à 0,7 L/ha pour le blé de printemps et l'orge, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester ou Curtail M + Horizon 240 EC + Score à 0,8 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester ou Curtail M + Horizon NG pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester ou Curtail M + Puma120 Super ou Puma Advance pour le blé de printemps, le blé dur et l'orge, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester ou Curtail M + Liquide Achieve SC + Turbocharge à 0,5 % v/v pour le blé de printemps, le blé dur et l'orge, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester ou Curtail M + Everest 2.0 + Ag-Surf ou Agral 90 à 0,25 % v/v pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé; • Mélange en cuve à trois produits avec MCPA ester ou Curtail M + Traxos Herbicide pour le blé de printemps et le blé dur, comme proposé;
Cultures de rotation (mois après l'application)	Blé de printemps (10 mois), orge (10 mois), avoine (10 mois), canola (10 mois), lin (10 mois), moutarde (10 mois), pois des champs (10 mois) et lentilles (22 mois) ou les champs peuvent être mis en jachère d'été, comme proposé.
Résistance à l'entraînement par la pluie	L'herbicide Pixxaro A résiste à l'entraînement par la pluie dans l'heure qui suit son application, comme proposé.

Tableau 25 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de cette politique

Critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur des critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques		Critères d'effet relatifs à l'halauxifène-méthyl
Toxique au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* ou l'équivalent[1]	Oui		Oui
Principalement anthropique[2]	Oui		Oui
Persistance[3] :	Sol	Demi-vie ≥ 182 jours	Études en laboratoire : TD_{50} de 0,9 à 2,8 jours en sols aérobies et anaérobies Études au champ : TD_{50} de 1,54 à 14,8 jours
	Eau	Demi-vie ≥ 182 jours	TD_{50} de 0,47 à 4 jours dans la phase aqueuse des systèmes eau-sédiments aérobies et anaérobies. Les valeurs du TD_{50} du système complet varient de 0,5 à 5 jours dans les systèmes eau-sédiments aérobies et anaérobies.
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 jours	TD_{50} de 0,2 à 7,4 jours dans la phase de sédimentation des systèmes eau-sédiments aérobies et anaérobies. Les valeurs du TD_{50} du système complet varient de 0,5 à 5 jours dans les systèmes eau-sédiments aérobies et anaérobies.
	Air	Demi-vie ≥ 2 jours ou éléments indiquant un transport à grande distance	La volatilisation n'est pas une voie de dissipation importante et le transport atmosphérique sur une longue distance est peu probable compte tenu de la pression de vapeur ($5,9 \times 10^{-9}$ Pa à 20 °C) et de la constante de Henry ($1,2 \times 10^{-11}$ atm·m^3/mol à 20 °C). L'information complémentaire indique que la demi-vie dans l'air par oxydation photochimique est de 2,2 jours.
Bioaccumulation[4]	Log $K_{oe} \geq 5$		pH 5 : 3,75 pH 7 : 3,76 pH 9 : 3,92
	FBC ≥ 5 000		183-214
	FBA ≥ 5 000		Non disponible
Le produit est il une substance de la voie 1 selon la Politique de gestion des substances toxiques (doit répondre aux quatre critères)?			Non, ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

[1] Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides en fonction des critères de la Politique de gestion des substances toxiques, tous les pesticides seront considérés comme toxiques ou équivalents à toxiques. S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité peut être approfondie (c'est-à-dire si la substance répond à tous les autres critères de la Politique de gestion des substances toxiques).

[2] Aux termes de la politique, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est attribuable en grande partie à l'activité humaine plutôt qu'à des sources naturelles ou à la libération découlant d'un phénomène naturel.

[3] Si un pesticide et/ou un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), alors l'ARLA estime que ces substances répondent au critère de la persistance.

[4] L'ARLA préfère les données obtenues sur le terrain (par exemple, facteur de bioaccumulation) à celles obtenues en laboratoire (par exemple, facteur de bioconcentration), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (par exemple, log K_{oe}).

Annexe II Renseignements supplémentaires relatifs aux limites maximales de résidus : situation internationale et incidences commerciales

Différences entre les limites maximales de résidus établies au Canada et celles établies à l'étranger

L'halauxifène-méthyl est une nouvelle matière active qui a été évaluée conjointement par le Canada, les États-Unis et l'Australie. Les limites maximales de résidus proposées pour l'halauxifène-méthyl au Canada correspondent aux tolérances proposées aux États-Unis (voir les tolérances américaines dans le document *Code of Federal Regulations*, titre 40, partie 180).

Il n'existe à l'heure actuelle aucune limite maximale de résidus du Codex[9] pour l'halauxifène-méthyl dans ou sur les denrées dans le site Web Pesticide Residues in Food de la Commission du Codex Alimentarius.

[9] La Commission du Codex Alimentarius est un organisme international sous l'égide des Nations Unies qui fixe des normes alimentaires internationales, notamment des LMR.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226395	2012, OECD Document J for XDE-729 methyl and a representative formulation GF-2685, DACO: 2.11.1,2.11.3,2.11.4, Document J CBI
2226399	2012, Batch Analysis Study for XDE-729 ME Technical, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1
2226401	2011, Determination of Color, Physical State, Odor, Melting Point and Decomposition Temperatures of XDE-729 Methyl Pure Active Ingredient, DACO: 2.14.1,2.14.13,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.5,IIA 2.1.1,IIA 2.1.2,IIA 2.1.3,IIA 2.4.1,IIA 2.4.2 CBI
2226402	2011, XDE-729 Methyl TGAI: Determination of Density for Solids, DACO: 2.14.6,IIA 2.2 CBI
2226403	2011, Determination of Vapour Pressure for XDE-729 methyl, DACO: 2.14.9,IIA 2.3.1 CBI
2226404	2011, Calculation of the Henry's Law Constants for XDE-729 methyl from Unbuffered and pH 5, 7, and 9 Buffered Water, DACO: 2.16,IIA 2.3.2 CBI
2226405	2011, Determination of Color, Odor, Physical State, Oxidizing and Reducing Action, Explodability, pH and Bulk Density of XDE-729 Methyl Technical Grade Active Ingredient, DACO: 2.14.1,2.14.2,2.14.3,IIA 2.4.1,IIA 2.4.2 CBI
2226407	2012, X11393728: XDE-729 Methyl: Determination of Spectral Characteristics (UV/Visible Absorption and Molar Absorptivity, Mass Spectrum, Infrared Spectrum, and NMR) Amended Final Report, DACO: 2.13.2,2.14.12,IIA 2.5.1.1,IIA 2.5.1.2,IIA 2.5.1.3,IIA 2.5.1.4,IIA 2.5.1.5 CBI
2226408	2011, Determination of Water Solubility for XDE-729 Methyl, DACO: 2.14.7,IIA 2.6 CBI
2226409	2011, Determination of Organic Solvent Solubility for XDE-729 Methyl TGAI, DACO: 2.14.8,IIA 2.7 CBI
2226412	2011, Determination of Octanol/Water Partition Coefficient for XDE-729 Methyl by Shake Flask Method, DACO: 2.14.11,IIA 2.8.1,IIA 2.8.2 CBI
2226415	2011, Determination of Dissociation Constant of XDE-729 methyl Using UV-Visible Spectrophotometry, DACO: 2.14.10,8.2.3.2,IIA 2.9.5 CBI
2226417	2011, Determination of the Stability of XDE-729 methyl Technical to Normal and Elevated Temperatures, Metals and Metal Ions Amended Report, DACO: 2.14.13,IIA 2.17.2 CBI
2226429	2012, Analytical method and Validation for the Determination of Active Ingredient in XDE-729 ME Technical by Liquid Chromatography, DACO: 2.13.1,IIA 4.2.1
2226430	2012, Analytical Method and Validation for the Determination of Active Ingredient and Impurities in XDE-729 ME Technical by Liquid Chromatography, DACO: 2.13.4,IIA 4.2.3 CBI

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226431	2012, Analytical Method and Validation for the Determination of Residual Solvents and Process Impurities in XDE-729 ME Technical by Gas Chromatography, DACO: 2.13.4,IIA 4.2.3 CBI
2226443	2011, PAM I Multiresidue Protocol Testing for XDE-729, DACO: 2.16,8.6,IIA 4.9 CBI
2306233	2011, Certificate of Analysis - XDE-729 methyl, Test Item No. TSN301574., DACO: 2.13.3,4.8,IIA 5.5.4,IIA 5.8 CBI
2306235	2011, Certificate of Analysis Characterization of TSN030751-0006, DACO: 2.13.3,4.3.1,IIA 5.3.2 CBI
2306236	2009, Certificate of Analysis Characterization of TSN030751-0005, DACO: 2.13.3,4.3.1,IIA 5.3.2 CBI
2319626	2010, XDE-729 Methyl CoA (PAI_AS), DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319627	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319629	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319630	2010, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319631	2010, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319632	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319633	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319634	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319635	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319636	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319637	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319638	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319639	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319640	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2319641	2011, [CBI REMOVED] CoA, DACO: 2.13.3,IIA 1.11.1 CBI
2366698	2013, One Year Ambient Storage Stability of Halauxifen-methyl Technical in Foil Laminate, LLDPE, and Saranex, DACO: 2.14.14,IIA 2.17.1 CBI
2226437	2012, Method Validation Study for the Determination of Residues of X11393728 (XDE-729 Methyl), X11393729 (XDE-729 Acid) and X11449757 (des-Methyl XDE-729 Acid) in Soil using HPLC with Positive-Ion Electrospray Ionization Mass Spectrometry Detection, DACO: 8.2.2.1,IIA 4.4
2226438	2012, ILV of Analytical Method Study Number 110716 for the Determination of XDE-729 Methyl Ester and its Metabolite Residue in Soil, DACO: 8.2.2.1,IIA 4.4
2226439	2012, Method Validation Study for the Determination of Residues of XDE-729 and its Metabolites in Surface Water, Ground Water and Drinking Water by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (Amended), DACO: 8.2.2.3,IIA 4.5
2226440	2012, XDE-729 Methyl Ester - Independent Laboratory Validation of Analytical Method 110718 for the Determination of XDE-729 Methyl Ester and its Metabolites Residues in Water, DACO: 8.2.2.3,IIA 4.5
2226283	2012, Analytical method and Validation for the Determination of Fluoroxypyr-meptyl, XDE-729 Methyl [CBI REMOVED] in GF-2688, DACO: 3.4.1,IIIA 5.2.1

Numéro de document de l'ARLA	Référence
Herbicide Paradigm	
2226232	2011, Determination of Color, Odor, Physical State, Oxidizing and Reducing Action, Bulk Density, Explodability, and pH of GF-2687, and End-Use Product Containing XDE-729 methyl and Florasulam, DACO: 3.5.12,3.5.6,3.5.7,3.5.8,IIIA 2.2.1,IIIA 2.2.2,IIIA 2.4.2,IIIA 2.6.2
2226233	2011, Analytical methods for the determination of the a.s. in product, DACO: 3.4.1,IIIA 5.2.1
2235770	2011, Analytical Method and Validation for the Determination of XDE-729 methyl [CBI REMOVED] and Florasulam in GF-2686 and GF-2687, DACO: 3.4.1,IIIA 5.2.1
2324580	2012, GF-2687 Two Week Accelerated Storage Stability of GF-2687 in Glass, HDPE, and Foil Laminate Sachet, DACO: 3.5.10,IIIA 2.7.1 CBI
2360245	2013, One Year Ambient Storage Stability of GF-2687 in HDPE and Foil Laminate Sachet, DACO: 3.5.10,IIIA 2.7.2 CBI
2226152	2011, Determination of Color, Odor, Physical State, Oxidizing and Reducing Action, pH, and Density of F-2685, an End Use Product Containing XDE-729 Methyl [CBI REMOVED] under GLP, DACO: 3.5.1,3.5.2,3.5.3,IIIA 2.1 CBI
2226153	2012, Determination of Explodability of GF-2685, an End-Use Product Containing XDE-729 methyl [CBI REMOVED], DACO: 3.5.12,IIIA 2.2.1 CBI
2226154	Analytical methods for the determination of the a.s. in product, DACO: 3.4.1,IIIA 5.2.1
2279877	2010, Analytical Method for the Determination of XR-729 Methyl [CBI REMOVED] in GF-2573 and GF-2685, DACO: 3.4.1,IIIA 5.2.1
2324596	2012, GF-2685 Two Week Accelerated Storage Stability in Glass, DACO: 3.5.10,IIIA 2.7.1 CBI
2324597	2012, GF-2685 Eight Week Accelerated Storage Stability in HDPE, DACO: 3.5.10,IIIA 2.7.2 CBI
2360227	2013, Storage Stability and Package Corrosion Characteristics of GF-2685 in HDPE; One Year Ambient Study, DACO: 3.5.10,IIIA 2.7.2 CBI

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226444	2009, XR-729: Probe Study to Determine Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination in F344/DUCRL Rats and CRL:CS1(ICR) Mice, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1
2226445	2012, An Investigation of [14C]-Labeled XDE-729 Metabolism and Excretion Balance in Beagle Dogs Following a Single Oral (Gavage) Administration, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1
2226446	2010, XDE-729 and XDE-729 methyl: Pharmacokinetics and Metabolism in F344/DuCrl Rats, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.3
2226447	2010, XDE-729 Acid technical grade active ingredient: acute oral toxicity up and down procedure in rats, DACO: 4.2.1,IIA 5.2.1
2226448	2011, XDE-729 Methyl Technical Grade Active Ingredient: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.2.1,IIA 5.2.1
2226449	2009, XDE-729 acid technical grade active ingredient: acute dermal toxicity study in rats, DACO: 4.2.2,IIA 5.2.2
2226450	2011, XDE-729 methyl: Acute Dermal Toxicity Study in Rats - Limit Test, DACO: 4.2.2,IIA 5.2.2
2226453	2011, XDE-729 and XDE-729 methyl: Acute Dust Aerosol Inhalation Toxicity Studies in F344/DUCRL Rats, DACO: 4.2.3,IIA 5.2.3
2226454	2009, XDE-729 acid technical grade active ingredient: primary skin irritation study in rabbits, DACO: 4.2.5,IIA 5.2.4
2226455	2011, XDE-729 Methyl Technical Grade Active Ingredient: Primary skin irritation in rabbits, DACO: 4.2.5,IIA 5.2.4
2226456	2010, XDE-729 Acid Technical Grade Active Ingredient: Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.2.4,IIA 5.2.5
2226457	2011, XDE-729 Methyl Technical Grade Active Ingredient: Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.2.4,IIA 5.2.5
2226458	2009, XR-729: Local Lymph Node Assay in CBA/J Mice, DACO: 4.2.6,IIA 5.2.6
2226459	2011, XDE-729 methyl: Local Lymph Node Assay in CBA/J Mice, DACO: 4.2.6,IIA 5.2.6
2226460	2009, XR-729: 28-day Dietary Toxicity Study in F344 DUCRL Rats, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
2226461	2008, XR-729: 28-day Dietary Toxicity Study in F344 DUCRL Rats, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
2226464	2009, XR-729: 28-Day Dietary Toxicity Study in Crl:CD1(ICR) Mice, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
2226465	2010, XR-729: Palatability Probe and 28-Day Dietary Toxicity Study in Beagle Dogs, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
2226466	2012, XDE-729 Methyl: 90-Day Dietary Toxicity Study in DuCrl/F344 Rats, DACO: 4.3.1,IIA 5.3.2
2226467	2010, XDE-729: 90-Day Dietary Toxicity Study in F344/DUCRL Rats, DACO: 4.3.1,IIA 5.3.2

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226468	2010, XDE-729: 90-Day Dietary Toxicity Study in Crl:CD1(ICR) Mice, DACO: 4.3.1,IIA 5.3.2
2226469	2011, XDE-729: A 90-Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2,IIA 5.3.3
2226470	2012, XDE-729: 1 Year Oral (Dietary) Toxicity Study in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2,IIA 5.3.4
2226471	2010, XDE-729: 28-Day Dermal Toxicity Study in F344/DuCrl Rats, DACO: 4.3.5,IIA 5.3.7
2226472	2012, Bacterial Reverse Mutation Test of XDE-729 Methyl TGAI Using *Salmonella Typhimurium*, DACO: 4.5.4,IIA 5.4.1
2226473	2010, XDE-729: Salmonella - Escherichia coli, Mammalian-microsome reverse mutation assay preincubation method with a confirmatory assay with XDE-729, DACO: 4.5.4,IIA 5.4.1
2226475	2011, XDE-729 methyl: Salmonella Escherichia coli, Mammalian-microsome reverse mutation assay preincubation method with a confirmatory assay with XDE-729 methyl, DACO: 4.5.4,IIA 5.4.1
2226476	2012, In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test of XDE-729 Methyl TGAI in Human Peripheral Blood Lymphocytes, DACO: 4.5.6,IIA 5.4.2
2226477	2012, Evaluation of XDE-729 methyl in an in vitro chromosomal aberration assay utilizing rat lymphocytes, DACO: 4.5.6, IIA 5.4.2
2226478	2010, Evaluation of XDE-729 (4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-2-pyridinecarboxylic acid) in an in vitro chromosomal aberration assay utilizing rat lymphocytes, DACO: 4.5.6,IIA 5.4.2
2226479	2012, In vitro Mammalian Cell Gene Forward Mutation Test at the HGPRT Locus of the Chinese Hamster Ovary (CHO)-K1 Cell Line using XDE-729 Methyl TGAI, DACO: 4.5.5,IIA 5.4.3
2226480	2011, Evaluation of XDE-729 Methyl in the Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guanine-phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay, DACO: 4.5.5,IIA 5.4.3
2226481	2010, Evaluation of XDE-729 in the Chinese Hamster Ovary Cell-Hypoxanthine-Guanine-phosphoribosyl transferase (CHO-HGPRT) Forward Mutation Assay, DACO: 4.5.5,IIA 5.4.3
2226482	2010, Evaluation of XDE-729 (4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-2-pyridinecarboxylic acid) in the mouse peripheral blood micronucleus assay, DACO: 4.5.7,IIA 5.4.4
2226483	2012, XDE-729: Two-Year Chronic Toxicity/Oncogenicity Study in F344/DuCrl Rats, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4,IIA 5.5.1,IIA 5.5.2
2226485	2012, XDE-729: 18-Month Dietary Oncogenicity Study in Crl:CD1(ICR) Mice, DACO: 4.4.3,IIA 5.5.3
2226486	2012, XDE-729 Methyl: Mode of Action and Human Relevance Framework Analysis for XDE-729 Methyl-Induced Rodent Liver Effects, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
2226487	2012, In Vitro Assessment of AhR (ARYL Hydrocarbon Receptor) Nuclear Receptor Activation and CYP 1A and Cyp 1a Induction Potential of XDE-729 Methyl in Primary Hepatocyte Cultures. DACO: 4.8,IIA 5.5.4

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226488	2012, XDE 729 Methyl: Determination of In vitro Hydrolysis rates in Liver 59, Blood and Synthetic Gastric Fluid of Mouse, Rat and Human and Physiologically-Based Pharmacokinetic Simulations of Systemic Exposure in Rats and Humans, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
2226489	2012, XDE-729 Methyl: Evaluation of Molecular and Cellular Changes in the Livers of Male F344/DuCrl Rats after a Four Week Dietary Exposure and a Four Day or 28 Day Recovery Period., DACO: 4.8,IIA 5.5.4
2226490	2012, XDE-729 Methyl: Evaluation of AHR Activation Potential of XDE-729 Methyl via Luciferase Reporter and Ligand Binding Assays, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
2226491	2012, XDE-729 Methyl: 7Day Dietary Toxicity Probe Study on Crl:CD1 ICR Mice, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
2226494	2012, Hepatic Gene Expression and Biomarker Analyses in Male F344/DuCrl Rats Administered XDE-729 or XDE-729 Methyl for Seven Days, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
2226495	2010, XDE-729: A Reproduction/Developmental Toxicity Probe Study in Crl:CD(SD) Rats, DACO: 4.5.1,IIA 5.6.1
2226496	2011, XDE-729: Two Generation Dietary Reproductive Toxicity Study in CRL:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.1,IIA 5.6.1
2226497	2012, XDE-729 methyl: Dietary Developmental Toxicity Probe Study in Crl:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
2226499	2012, XDE-729 methyl: Dietary Developmental Toxicity Study in Crl:CD (SD) Rats (Revised report), DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
2226500	2010, XDE-729: Dietary Developmental Toxicity Study in Crl:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
2226501	2012, XDE-729 Methyl: Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11
2226502	2012, XDE-729 Methyl: Developmental Toxicity Probe Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11
2226503	2011, XDE-729: Dietary Developmental Toxicity Probe Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11
2226504	2011, XDE-729: Dietary Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11
2226505	2010, XDE-729: Acute Neurotoxicity in F344/DuCrl Rats, DACO: 4.5.12,IIA 5.7.1
2226506	2011, XDE-729: 90-Day Dietary Neurotoxicity Study in F344/DuCrl Rats, DACO: 4.5.13,IIA 5.7.4
2226507	2012, In Vitro Mammalian Cell Gene Forward Mutation Test at the HGPRT Locus of the Chinese Hamster Ovary (CHO)-K1 Cell Line Using X11449757, DACO: 4.8,IIA 5.8
2226508	2012, In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test if X11449757 in Human Peripheral Blood Lymphocytes, DACO: 4.8,IIA 5.8
2226509	2012, Bacterial Reverse Mutation Test of X11449757 using Salmonella typhimurium, DACO: 4.8,IIA 5.8

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226510	2012, XDE-729 Methyl Toxicology Overview, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8,IIA 5.10
2226511	2012, XDE-729 Methyl: Assessment of Immunotoxic Potential Using the Sheep Red Blood Cell Assay after 28-Day Dietary Exposure to Female F344/DuCrl Rats, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8,IIA 5.10
2279912	2010, Preparation of XDE729-Na, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.3
2279913	2011, Acute Oral Toxicity Up And Down Procedure In Rats, DACO: 4.2.1,IIA 5.2.1
2279916	2013, 28-Day Inhalation waiver request., DACO: 4.3.7,IIA 5.3.5
2279917	2010, Short-Term Dermal (21/18 Day) Bridging with XDE-729 methyl and XDE-729 scientific waiver request, DACO: 4.3.5,IIA 5.3.7
2279918	2012, In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test of XDE-729 Methyl TGAI In Human Peripheral Blood Lymphocytes, DACO: 4.5.6,IIA 5.4.2
2279919	2013, In Vivo Cytogenetics Assay with XDE-729 methyl scientific waiver request, DACO: 4.5.8,IIA 5.4.5
2279921	2012, In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test Of X11449757 In Human Peripheral Blood Lymphocytes, DACO: 4.8,IIA 5.8
2289333	2011, XDE-729 Methyl Method Validation and Stability in Rodent Feed, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
2289334	2010, XR-729: Stability In Rodent Feed, Canine Feed And 0.5% Methocel, DACO: 4.3.5,4.5.1,4.8,IIA 5.3.7,IIA 5.5.4,IIA 5.6.1
2289335	2012, Development of PK- and PBPK-based Modeling Tools for Derivation of Biomonitoring Guidance Values, DACO: 4.8,IIA 5.5.4
2306234	2013, Clinical Observation data for the LLNA with XDE-729 methyl - Cage-side Observations for Report #101177, DACO: 4.2.6,IIA 5.2.6
2315007	2013, 130612 Attachment 1-DAS Response to PMRA Request for Additional Information for XDE-729 Methyl and XDE-729-June 12, 2013, DACO: 4.3.1,4.4.3,4.5.3,IIA 5.3.2,IIA 5.5.3,IIA 5.6.11
2315008	1992, Spontaneous neoplasms in aged CD-1 mice, DACO: 4.4.3,IIA 5.5.3
2315009	2009, Hemangiosarcoma in Rodents: Mode-of-Action Evaluation and Human Relevance., DACO: 4.4.3,IIA 5.5.3
2315015	2013, XDE-729 METHYL: 90 Day Dietary Toxicity Study In DuCrl/F344 Rats, DACO: 4.3.1,IIA 5.3.2
2226305	2011, Acute oral toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.6.1,IIIA 7.1.1
2226306	2011, GF-2688: Acute Dermal Toxicity in Rats, DACO: 4.6.2,IIIA 7.1.2
2226307	2011, GF-2688: Acute Liquid Aerosol Inhalation Toxicity Study in F344/DuCrl Rats, DACO: 4.6.3,IIIA 7.1.3
2226308	2011, GF-2688: Primary Skin Irritation in Rabbits, DACO: 4.6.5,IIIA 7.1.4
2226309	2011, GF-2688: Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4,IIIA 7.1.5
2226310	2011, GF-2688 EC: Local Lymph Node Assay in CBA/J Mice, DACO: 4.6.6,IIIA 7.1.6
2306255	2011, Cage-side observation data - GF-2688 LLNA, DACO: 4.6.6,IIIA 7.1.6
2226247	2012, Acute oral toxicity Study of GF-2687 in Rats, DACO: 4.6.1,IIIA 7.1.1

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226248	2012, Acute Dermal Toxicity Study of GF-2687 in Rats, DACO: 4.6.2,IIIA 7.1.2
2226249	2012, GF-2687: Acute Dust Aerosol Inhalation Toxicity Study in F344 DuCrl Rats, DACO: 4.6.3,IIIA 7.1.3
2226250	2012, Acute Dermal Irritation Study of GF-2687 in Rabbits, DACO: 4.6.5,IIIA 7.1.4
2226251	2012, Acute Eye Irritation Study of GF-2687 in Rabbits, DACO: 4.6.4,IIIA 7.1.5
2226252	2012, Skin Sensitization Study of GF-2687 by Local Lymph Node Assay in Mice, DACO: 4.6.6,IIIA 7.1.6
2311838	2013, Skin Sensitization Study of GF-2687 by Local Lymph Node Assay in Mice - Amended Final Report, DACO: 4.6.6,IIIA 7.1.6
2226179	GF-2685: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.6.1,IIIA 7.1.1
2226180	2011, GF-2685: Acute Dermal Toxicity in Rats, DACO: 4.6.2,IIIA 7.1.2
2226183	GF-2685: Acute Dust Aerosol Inhalation Toxicity Study in F344/DuCrl Rats, DACO: 4.6.3,IIIA 7.1.3
2226185	2011, GF-2685: Primary Skin Irritation in Rabbits, DACO: 4.6.5,IIIA 7.1.4
2226187	2011, GF-2685: Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4,IIIA 7.1.5
2226189	2012, GF-2685: Local Lymph Node Assay in CBA/J Mice, DACO: 4.6.6,IIIA 7.1.6
2115788	Agricultural Re-entry Task Force (ARTF). 2008. Data Submitted by the ARTF to Support Revision of Agricultural Transfer Coefficients. Submission #2006-0257.
2226192	2011, In Vivo percutaneous absorption of [^{14}C]XR-729 methyl, Formulated as GF-2573 in Rats, DACO: 5.8,IIIA 7.6.1
2226190	2011, In Vitro Percutaneous Absorption of [^{14}C]XR-729 methyl, Formulated as GF-2573 through Human and Rat Skin Membrane, DACO: 5.8,IIIA 7.6.2
2226518	2011, A Nature of the Residue Study in the Laying Hen with [14C]-XDE-729 Methyl Ester, DACO 6.2.
2226519	2011, A Nature of the Residue Study in the Ruminant with [14C]-XDE-729 Methyl Ester, DACO 6.2.
2226517	2012, A Nature of the Residue Study with [14C]-XDE-729 Methyl Applied to Turnips, DACO 6.3.
2226432	2011, Determination of Residues of XDE-729 Methyl Ester and XDE-729 Acid in Agricultural Commodities and Wheat Processed Products using Online Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry, DACO 7.2.1, 7.2.2, and 7.2.3.
2226433	2012, Method Validation Study for Determination of Residues of XDE-729 Methyl Ester and XDE729 Acid in Agricultural Commodities and Wheat Processed Products using Offline Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection, DACO 7.2.1, 7.2.2, and 7.2.3.

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226435	2012, Independent Laboratory Validation of Method for the Determination of Residues of XDE-729 Methyl Ester and XDE-729 Acid in Agricultural Commodities and Wheat Processed Products using Offline Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection, DACO 7.2.1, 7.2.2, and 7.2.3.
2226436	2011, XDE-729: Independent Laboratory Validation of a Multi-Residue Method for the Determination of XDE-729 Methyl Ester and XDE-729 Acid in Plant Matrices, DACO 7.2.1, 7.2.2, and 7.2.3.
2226441	2012, Independent Laboratory Validation of an Analytical Method for the Determination of XDE-729 methyl ester and XDE-729 acid in Animal Matrices, DACO 7.2.1, 7.2.2, and 7.2.3.
2226442	2012, Method Validation Study for the Determination of Residues of XDE-729 Methyl Ester and XDE-729 Acid in Bovine and Poultry Tissues using Offline Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection, DACO 7.2.1, 7.2.2, and 7.2.3.
2226443	2011, PAM I Multiresidue Protocol Testing for XDE-729, DACO 7.2.4.
2226515	2012, Xl1393728 (XDE 729 methyl) and X11393729 (XDE 729): Residue Stability Study in Crops under Freezer Storage Conditions. Interim Report Number: 1: Twelve Months Stability Data, DACO 7.3.
2286048	2013, X11393728 (XDE-729 methyl) and X11393729 (XDE-729): Residue Stability Study in Crops under Frozen Storage Conditions. 16-month Interim Report, DACO 7.3.
2226513	2012, Frozen Storage Stability of Residues of XDE-729 Methyl Ester, XDE-729 Acid and X11449757 in Animal Matrices - Five Months Stability Data for XDE-729 Methyl Ester and XDE-729 Acid and One Month Stability Data for X11449757, DACO 7.3.
2286049	2013, Frozen Storage Stability of Residues of XDE-729 Methyl Ester, XDE-729 Acid and X11449757 in Animal Matrices - Twelve Months Stability Data for Halauxifen-methyl and XDE-729 Acid and Six Months Stability Data for the Relevant Metabolite, X11449757, DACO 7.3.
2226520	2011, Magnitude And Decline Of The Residue Of XDE-729 Following Spring Application Of GF-2685 To Wheat, DACO 7.4.1/7.4.2.
2226523	2012, Magnitude of XDE-729 Residues Following Spring Application of GF-2685 To Wheat, DACO 7.4.1/7.4.2.
2226525	2012, MAGNITUDE OF XDE-729 Residues Following Spring Application of GF-2685 to Barley, DACO 7.4.1/7.4.2.
2226528	2012, Magnitude And Decline Of The Residue Of Xde-729 Following Spring Application Of GF-2685 To Barley, DACO 7.4.1/7.4.2.
2226531	2011, A Confined Rotational Crop Study with [14C]-XDE-729 Methyl Ester, DACO 7.4.3.
2226530	2012, Magnitude Of The Residue Of Xde-729 In Wheat Process Fractions Following Spring Application Of GF-2685 To Wheat, DACO 7.4.4.
2226529	2012, XDE-729 Livestock Feeding Study: Magnitude Of Residue In Milk, Muscle, Fat, Liver And Kidney Of Lactating Dairy Cattle, DACO 7.5.1.

3.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1191523	1995, XDE-570 Herbicide: The Toxicity to the Green Alga, *Selenastrum capricornutum* Printz., DACO: 9.8.2
2226179	GF-2685: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.6.1,IIIA 7.1.1
2226247	2012, Acute oral toxicity Study of GF-2687 in Rats, DACO: 4.6.1,IIIA 7.1.1
2226305	2011, Acute oral toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.6.1,IIIA 7.1.1
2226413	2011, Hydrolysis of XDE-729 ME at pH 4, 7 and 9, DACO: 8.2.3.2,IIA 2.9.1,IIA 7.5
2226414	2011, Aqueous Photolysis of XDE-729 ME in pH 7 Buffer and Natural Water Under Xenon Light, DACO: 8.2.3.3,8.2.3.3.2,IIA 2.9.2,IIA 2.9.3,IIA 2.9.4,IIA 7.6
2226416	2011, Estimation of the Photochemical Oxidation Rate of XDE-729, DACO: 8.2.3.3.3,IIA 2.10
2226437	2012, Method Validation Study for the Determination of Residues of X11393728 (XDE-729 Methyl), X11393729 (XDE-729 Acid) and X11449757 (des-Methyl XDE-729 Acid) in Soil using HPLC with Positive-Ion Electrospray Ionization Mass Spectrometry Detection, DACO: 8.2.2.1,IIA 4.4
2226438	2012, ILV of Analytical Method Study Number 110716 for the Determination of XDE-729 Methyl Ester and its Metabolite Residue in Soil, DACO: 8.2.2.1,IIA 4.4
2226439	2012, Method Validation Study for the Determination of Residues of XDE-729 and its Metabolites in Surface Water, Ground Water and Drinking Water by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (Amended), DACO: 8.2.2.3,IIA 4.5
2226440	2012, XDE-729 Methyl Ester - Independent Laboratory Validation of Analytical Method 110718 for the Determination of XDE-729 Methyl Ester and its Metabolites Residues in Water, DACO: 8.2.2.3,IIA 4.5
2226441	2012, Independent Laboratory Validation of an Analytical Method for the Determination of XDE-729 Methyl Ester and XDE-729 Acid in Animal Matrices, DACO: 8.2.2.4,IIA 4.8
2226442	2012, Method Validation Study for the Determination of Residues of XDE-729 Methyl Ester and XDE-729 Acid in Bovine and Poultry Tissues using Offline Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection., DACO: 8.2.2.4,IIA 4.8
2226443	2011, PAM I Multiresidue Protocol Testing for XDE-729, DACO: 2.16,8.6,IIA 4.9 CBI
2226447	2010, XDE-729 Acid technical grade active ingredient: acute oral toxicity up and down procedure in rats, DACO: 4.2.1,IIA 5.2.1

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226448	2011, XDE-729 Methyl Technical Grade Active Ingredient: Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats, DACO: 4.2.1,IIA 5.2.1
2226496	2011, XDE-729: Two Generation Dietary Reproductive Toxicity Study in CRL:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.1,IIA 5.6.1
2226499	2012, XDE-729 methyl: Dietary Developmental Toxicity Study in Crl:CD (SD) Rats (Revised report), DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
2226500	2010, XDE-729: Dietary Developmental Toxicity Study in Crl:CD (SD) Rats, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10
2226501	2012, XDE-729 Methyl: Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11
2226504	2011, XDE-729: Dietary Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11
2226513	2012, Frozen Storage Stability of Residues of XDE-729 Methyl Ester, XDE-729 Acid and X-11449757 in Animal Matrices - Five Months Stability Data for XDE-729 Methyl Ester and XDE-729 Acid and One Month Stability Data for X11449757 INTERIM REPORT, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
2226529	2012, XDE-729 Livestock Feeding Study: Magnitude of Residue in Milk, Muscle, Fat, Liver and Kidney of Lactating Dairy Cattle, DACO: 7.5,7.6,IIA 6.4.2
2226533	2011, Soil Degradation of XDE-729 Methyl under Aerobic, Low Temperature and Sterile Conditions, DACO: 8.2.3.4.2,8.2.3.4.4,IIA 7.1.1,IIA 7.1.2,IIA 7.2.2,IIA 7.2.4
2226534	2012, Soil Degradation of XDE-729 ME under Aerobic Conditions on Four Global Soils- Amendment, DACO: 8.2.3.4.2,8.2.3.4.4,IIA 7.1.1,IIA 7.2.1,IIA 7.2.3,IIA 7.2.5
2226535	2011, Photodegradation of XDE-729 Methyl on Soil, DACO: 8.2.3.3.1,IIA 7.1.3
2226537	2012, Batch Equilibrium Study Adsorption/Desorption of XDE-729 ME in Seven Soils (Amended), DACO: 8.2.4.2,IIA 7.4.1
2226538	2012, Freundlich Isotherm Calculations for XDE-729 methyl, DACO: 8.2.4.2,IIA 7.4.1
2226539	2012, Anaerobic Aquatic Degradation of XDE-729 Methyl in Two US Sediment and Pond Water Systems, DACO: 8.2.3.5.5,8.2.3.5.6,IIA 7.8.2
2226540	2012, Aerobic Transformation of XDE-729 Methyl in Two Aquatic Sediment Systems-AMENDED REPORT, DACO: 8.2.3.6,IIA 7.8.3
2226541	2011, XDE-729 Methyl: An Acute Oral Toxicity Study with the Northern Bobwhite, DACO: 9.6.2.1,9.6.2.2,9.6.2.3,IIA 8.1.1
2226542	2011, XDE-729 Methyl: An Acute Oral Toxicity Study with the Zebra Finch, DACO: 9.6.2.1,9.6.2.2,9.6.2.3,IIA 8.1.1
2226543	2011, XDE-729 Methyl: A Dietary LC50 Study with the Northern Bobwhite, DACO: 9.6.2.4,9.6.2.5,IIA 8.1.2

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226544	2011, XDE-729 Methyl: A Dietary LC50 Study with the Mallard, DACO: 9.6.2.6,IIA 8.1.3
2226545	2011, XDE-729 Methyl: A Reproduction Study with the Northern Bobwhite, DACO: 9.6.3.1,9.6.3.2,9.6.3.3,IIA 8.1.4
2226546	2011, XDE-729 Methyl: A Reproduction Study with the Mallard, DACO: 9.6.3.1,9.6.3.2,9.6.3.3,IIA 8.1.4
2226547	2011, XDE-729 Methyl: Acute Toxicity to the Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss*, Determined Under Static-Renewal Test Conditions, DACO: 9.5.2.1,9.5.2.3,IIA 8.2.1.1
2226548	2011, XDE-729 Methyl: Acute Toxicity to the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Determined Under Static-Renewal Test Conditions, DACO: 9.5.2.2,9.5.2.3,IIA 8.2.1.2
2226549	2012, X11406790 (XDE-729 Metabolite): Acute Toxicity to the Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss*, Determined Under Static-Renewal Test Conditions, DACO: 9.5.2.3,9.5.2.4,IIA 8.2.1.3
2226550	2011, XDE-729 Acid: Acute Toxicity to the Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss*, Determined Under Static-Renewal Test Condition, DACO: 9.5.2.3,9.5.2.4,IIA 8.2.1.3
2226551	2011, X11449757: Acute Toxicity to the Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss*, Determined Under Static-Renewal Test Conditions, DACO: 9.5.2.3,9.5.2.4,IIA 8.2.1.3
2226552	2012, X11449757: Early Life-Stage Toxicity Test with the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Under Flow-Through Conditions, DACO: 9.5.3.1,IIA 8.2.4
2226554	2011, XDE-729 Methyl: Early Life-Stage Toxicity Test with the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Under Flow-Through Test Conditions, DACO: 9.5.3.1,IIA 8.2.4
2226555	2011, XDE-729 Acid: Early Life-Stage Toxicity Test with the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Under Flow-Through Conditions, DACO: 9.5.3.1,IIA 8.2.4
2226556	2011, XDE-729 Methyl: Bioconcentration and Metabolism Study with Bluegill, *Lepomis macrochirus*, DACO: 9.5.6,IIA 8.2.6.1
2226557	2012, X11406790 (XDE-729 Metabolite): Acute Toxicity to the Cladoceran, *Daphnia magna*, Determined Under Static Test Conditions, DACO: 9.3.2,IIA 8.3.1.1
2226558	2011, XDE-729 Methyl: Acute Toxicity to the Water Flea, *Daphnia magna*, Determined Under Static Test Conditions, DACO: 9.3.2,IIA 8.3.1.1
2226559	2011, XDE-729 Acid: Acute Toxicity to the Water Flea, *Daphnia magna*, Determined Under Static-Renewal Test Conditions, DACO: 9.3.2,IIA 8.3.1.1
2226560	2011, X11449757: Acute Toxicity to the Water Flea, *Daphnia magna*, Determined Under Static-Renewal Test Conditions, DACO: 9.3.2,IIA 8.3.1.1

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226561	2011, XDE-729 Acid: Chronic Toxicity Test with the Water Flea, *Daphnia magna*, Exposed Under Static-Renewal Conditions, DACO: 9.3.3,IIA 8.3.2.1
2226562	2011, XDE-729 Methyl: Chronic Toxicity with the Water Flea, *Daphnia magna*, Exposed Under Static-Renewal Test Conditions, DACO: 9.3.3,IIA 8.3.2.1
2226563	2011, XDE-729 Methyl: Chronic Toxicity in Whole Sediment to Freshwater Midge, *Chironomus riparius*, DACO: 9.3.4,IIA 8.3.2.2
2226564	2012, X11406790: Growth Inhibition Test with the Unicellular Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226566	2011, XDE-729 Acid: Static Growth Inhibition Test with the Marine Diatom, *Skeletonema costatum*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226567	2011, XDE-729 Acid: Growth Inhibition Test with the Blue-Green Alga, *Anabaena flos-aquae*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226568	2011, XDE-729 Acid: Growth Inhibition Test with the Freshwater Diatom, *Navicula pelliculosa*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226569	2011, XDE-729 Acid: Growth Inhibition Test with the Unicellular Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226570	2011, Testing of Effects of XDE-729 Methyl on the Single Cell Green Alga *Pseudokirchneriella subcapitata* in a 96 h static test., DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226571	2011, XDE-729 Methyl: Growth Inhibition Test with the Freshwater Diatom, *Navicula pelliculosa*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226572	2011, Testing of Effects of XDE-729 Methyl on the Blue-Green Alga, *Anabaena flos-aquae*, in a 96 h Static Test, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226573	2011, XDE-729 Methyl: Static Growth Inhibition Test with the Marine Diatom, *Skeletonema costatum*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226574	2011, X11449757: Growth Inhibition Test with the Unicellular Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIA 8.4
2226575	2011, XDE-729 Methyl: Whole Sediment 10 Day Acute Toxicity Test with Midge Larvae (*Chironomus dilutus*), DACO: 9.9,IIA 8.5.1
2226576	2012, X11406790: Growth Inhibition of *Myriophyllum spicatum* in a Water/Sediment System., DACO: 9.8.5,IIA 8.6
2226577	2012, X11449757: Growth Inhibition of *Myriophyllum spicatum* in a Water/Sediment System., DACO: 9.8.5,IIA 8.6
2226578	2012, XDE-729 Acid: Growth Inhibition of *Myriophyllum spicatum* in a Water/Sediment System., DACO: 9.8.5,IIA 8.6
2226579	2012, XDE-729 Methyl - Growth Inhibition of *Myriophyllum spicatum* in a Water/Sediment System, DACO: 9.8.5,IIA 8.6
2226580	2012, X11406790: Growth Inhibition Test with the Freshwater Aquatic Plant, Duckweed, *Lemna gibba*, DACO: 9.8.5,IIA 8.6

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226581	2011, X11449757: Growth Inhibition Test with the Freshwater Aquatic Plant, Duckweed, *Lemna gibba*, DACO: 9.8.5,IIA 8.6
2226582	2011, XDE-729 Methyl: Growth Inhibition Test with the Freshwater Aquatic Plant, Duckweed, *Lemna gibba*, DACO: 9.8.5,IIA 8.6
2226583	2011, XDE-729 Acid: Growth Inhibition Test with the Freshwater Aquatic Plant, Duckweed, *Lemna gibba*, DACO: 9.8.5,IIA 8.6
2226584	2011, Effects of XDE-729 Methyl (Acute Contact and Oral) on Honey Bees (*Apis mellifera* L.) in the Laboratory, DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2,IIA 8.7.1,IIA 8.7.2
2226585	2011, XDE-729 Methyl: Inhibition of Reproduction of Collembola, *Folsomia candida* in Artificial Soil, DACO: 9.2.7,IIA 8.8.2.5
2226586	2011, Effects of XDE-729 Methyl on Reproduction of the predatory mite *Hypoaspis aculeifer* in Artificial Soil with 5% Peat, DACO: 9.2.7,IIA 8.8.2.5
2226588	2011, XDE-729 Methyl: Acute Toxicity (14 days) of XDE-729 Methyl to the Earthworm *Eisenia fetida* in Artificial Soil with 5% Peat, DACO: 9.2.3.1,IIA 8.9.1
2226589	2010, XDE-729 Acid: Acute Toxicity (14 Days) of XDE-729 Acid to the Earthworm *Eisenia fetida* in Artificial Soil with 5% Peat, DACO: 9.2.3.1,IIA 8.9.1
2226590	2010, Acute Toxicity (14 Days) of X11449757 (metabolite of XDE-729) of the Earthworm *Eisenia fetida* in Artificial Soil with 5% Peat, DACO: 9.2.3.1,IIA 8.9.1
2226591	2011, XDE-729 Methyl: Life-Cycle Toxicity Test of the Saltwater Mysid, *Americamysis bahia*, Conducted under Flow-Through Conditions, DACO: 9.4.2,9.4.3,9.4.4,IIA 8.11.1
2226592	2011, XDE-729 Methyl: Acute Toxicity to the Sheepshead Minnow, *Cyprinodon variegatus*, Determined Under Flow-Through Conditions, DACO: 9.4.2,9.4.3,9.4.4,IIA 8.11.1
2226593	2011, XDE-729 Methyl: Acute Toxicity Test with the Mysid Shrimp, *Americamysis bahia*, Determined Under Flow-Through Conditions, DACO: 9.4.2,9.4.3,9.4.4,IIA 8.11.1
2226594	2011, XDE-729 Methyl: Effect on New Shell Growth of the Eastern Oyster (*Crassostrea virginica*), DACO: 9.4.2,9.4.3,9.4.4,IIA 8.11.1
2226595	2012, XDE-729 Methyl Early Life Stage Toxicity Test with the Sheepshead Minnow, *Cyprinodon variegatus*, Under Flow Through Conditions, DACO: 9.4.2,9.4.3,9.4.4,IIA 8.11.1
2226596	2011, XDE-729 Methyl: Whole sediment acute toxicity to a marine amphipod (*Leptocheirus plumulosis*), DACO: 9.4.2,9.4.3,9.4.4,IIA 8.11.1
2226597	2012, GF-2685: Effects on the Vegetative Vigor of Non-Target Terrestrial Plants (Tier II), DACO: 9.8.4,IIA 8.12

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2226598	2011, Evaluation of the Phytotoxicity of the XDE-729 acid GLP Seedling Emergence and Seedling Growth Test Terrestrial Non Target Plants (Based on OECD Guideline 208) - Europe 2011, DACO: 9.8.4,IIA 8.12
2226599, 2226193	2012, GF-2685: Effects on the Seedling Emergence and Growth of Non-Target Terrestrial Plants (Tier II), DACO: 9.8.4,IIA 8.12
2226602	2011, Evaluation of the Phytotoxicity of the XDE-729 M-757 metabolite GLP Seedling Emergence and Seedling Growth Test Terrestrial Non Target Plants (Based on OECD Guideline 208) - Europe 2011, DACO: 9.8.4,IIA 8.12
2226603	2012, XDE-729 Acid: Fish Short-Term Reproduction Assay with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9,IIA 8.16.1
2226604	2012, XDE-729 Methyl: Amphibian Metamorphosis Assay for the Detection of Thyroid Active Substances, DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9,IIA 8.16.1
2226605	2012, XDE-729 Methyl: Fish Short-Term Reproduction Assay with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9,IIA 8.16.1
2226606	2012, XDE-729 Methyl: Acute toxicity to the Tadpole (*Xenopus laevis*) determined under flow through test conditions, DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9,IIA 8.16.1
2226607	2012, XDE-729 Methyl Document M-II (Tier 2) Section 1 Identity of Active Substance, DACO: 12.7,Document M
2226613	2012, OECD XDE-729 Methyl Document N, DACO: 12.7,Document N
2266231	2012, Amended Final Report: Dissipation of XDE-729 in Soil under Cropped and Bare Soil Conditions at Multiple Sites Across North America, DACO: 8.3.2,IIA 7.3.1
2279878	2012, Effects of GF-2685 on the Parasitoid *Aphidius rhopalosiphi* in the Laboratory (Tier I) Dose Response Test -, DACO: 9.2.8,IIIA 10.5.1
2279879	2012, Effects of GF-2685 on the on the Predatory Mite *Typhlodromus pyri* in the Laboratory (Tier I) - Dose Response Test -, DACO: 9.2.8,IIIA 10.5.1
2279883	2012, GF-2685:Growth Inhibition Test with the Unicellular Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIIA 10.2.2.3
2279884	2012, GF-2685: Growth Inhibition Test with the Freshwater Aquatic Plant, Duckweed, *Lemna gibba*, DACO: 9.8.6,9.8.7,IIIA 10.8.2.1
2279885	2012, GF-2573 Growth Inhibition of *Myriophyllim spicatum* in a Water/Sediment System, DACO: 9.8.6,9.8.7,IIIA 10.8.2.1
2279893	2013, OECD Document MIII Sec 6 Ecotox for GF-2687 - Revised, DACO: 12.7, Document M
2279894	2012, GF-2687:Growth Inhibition Test with the Unicellular Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, DACO: 9.8.2,9.8.3,IIIA 10.2.2.3
2279895	2012, GF-2687: Growth Inhibition Test with the Freshwater Aquatic Plant, Duckweed, *Lemna gibba*, DACO: 9.8.6,9.8.7,IIIA 10.8.2.1
2279896	2012, GF-2687 Growth Inhibition of *Myriophyllim spicatum* in a Water/Sediment System, DACO: 9.8.6,9.8.7,IIIA 10.8.2.1

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2279897	2012, Evaluation of the Phytotoxicity of GF-2687 (XDE-729-methyl, 200 g a.e./kg + florasulam, 200 g as/kg, WG) GLP Vegetative Vigour Test Terrestrial Non Target Plants (Based on OECD Guideline 227) - Australia, 2012, DACO: 9.8.6,IIIA 10.8.1.2
2279898	2012, Evaluation of the Phytotoxicity of GF-2687 (XDE-729-methyl, 200 g a.e./kg + florasulam, 200 g as/kg, WG) GLP Seedling Emergence and Seedling Growth Test Terrestrial Non Target Plants (Based on OECD Guideline 208) - Australia, 2012., DACO: 9.8.6,IIIA 10.8.1.3
2279911	2012, XDE-729 Methyl: Photostability Under Test Conditions - Non-GLP Summary-SAGE No. 2012024, DACO: 8.2.3.3,8.2.3.3.2,IIA 2.9.2,IIA 2.9.3,IIA 2.9.4,IIA 7.6 CBI
2279930	2012, Determination of Photolysis Reaction of XDE-729 Methyl under Test Conditions used in a *Myriophyllum* Study (511-02965), DACO: 8.2.3.4.2,IIA 7.1.1,IIA 7.2.1,IIA 7.2.3
2279931	2012, XDE-729 Methyl: 21-Day Reproduction Test with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9,IIA 8.16.1
2279932	2011, Effects of XDE-729 Acid on Reproduction of the Predatory Mite, *Hypoaspis aculeifer*, in Artificial Soil with 5% Peat, DACO: 9.2.7,IIA 8.8.2.5
2279933	2011, Effects of X11449757 (metabolite of XDE-729) on Reproduction of the Predatory Mite *Hypoaspis aculeifer* in Artificial Soil with 5% Peat, DACO: 9.2.7,IIA 8.8.2.5
2279934	2011, Effects of XDE-729 Acid on Reproduction of the Collembola *Folsomia candida* in Artificial Soil with 5% Peat, DACO: 9.2.7,IIA 8.8.2.5
2279935	2011, X11449757: Inhibition of Reproduction of Collembola, *Folsomia candida*, in Artificial Soil, DACO: 9.2.7,IIA 8.8.2.5
2363994	2012, GF-2685: Effects on the Seedling Emergence and Growth of Non-Target Terrestrial Plants (Tier II), DACO: 9.8.4

4.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2225470	2012, DAS Cover Letter, XDE-729, GF-2685, DACO: 0.9
2225472	2012, TM1 IIIA6.1.2 GF-2685+Achieve Eff Summary Table v3, DACO: 10.2.3.2
2225474	2012, TM2 IIIA6.1.2 GF-2685+Axial Eff Summary Table v2, DACO: 10.2.3.2
2225476	2012, TM3 IIIA6.1.2 GF-2685+Everest Eff Summary Table v2, DACO: 10.2.3.2
2225478	2012, TM4 IIIA6.1.2 GF-2685+Horizon Eff Summary Table v2, DACO: 10.2.3.2
2225479	2012, TM5 IIIA6.1.2 GF-2685+Puma Eff Summary Table v3, DACO:

Numéro de document de l'ARLA	Référence
	10.2.3.2
2225480	2012, TM6 IIIA6.1.2 GF-2685+Refine SG Eff Summary Table v3, DACO: 10.2.3.2
2225481	2012, TM7 IIIA6.1.2 GF-2685+Traxos Eff Summary Table v2, DACO: 10.2.3.2
2225482	2012, TM1 IIIA6.2.1 GF-2685+Achieve Phyto Summary Table v3, DACO: 10.3.3
2225483	2012, TM2 IIIA6.2.1 GF-2685+Axial Phyto Summary Table v2, DACO: 10.3.3
2225485	2012, TM3 IIIA6.2.1 GF-2685+Everest Phyto Summary Table v2, DACO: 10.3.3
2225486	2012, TM4 IIIA6.2.1 GF-2685+Horizon Phyto Summary Table v2, DACO: 10.3.3
2225487	2012, TM5 IIIA6.2.1 GF-2685+Puma Phyto Summary Table v3, DACO: 10.3.3
2225488	2012, TM6 IIIA6.2.1 GF-2685+Refine SG Phyto Summary Table v5, DACO: 10.3.3
2225489	2012, TM7 IIIA6.2.1 GF-2685+Traxos Phyto Summary Table v2, DACO: 10.3.3
2225490	2012, IIIA6.1.2 GF-2685 Eff Summary Table v11, DACO: 10.2.3.2
2225491	2012, IIIA6.1.4_6.2.1 GF-2685 Phyto_Yield Summary Table v10, DACO: 10.3.3
2225492	2012, IIIA6.2.6 GF-2685 Succeeding Crops Phyto Summary Table v3, DACO: 10.3.4
2226149	2012, Master Trial Reports GF-2685 Alone, DACO: 10.2.3.3,IIIA 6.1.3
2226151	2012, IIIA6.1.4_6.2.1 GF-2685 Phyto_Yield Summary v7, DACO: 10.3.2,IIIA 6.1.4.2
2226155	2012, IIIA6.1.2_6.1.4_6.2.1_6.2.6 GF-2685 Master Trial Reports, DACO: 10.2.3.3,IIIA 6.1.3
2226177	2012, IIIA6.5-3 Other Studies DACO10.2.2 Desc of Pest Problem, DACO: 10.6,IIIA 6.6
2258977	2012, GF-2685 Efficacy Summary v13 (69 Trials), DACO: 10.2.3.3(B)
2258978	2012, GF-2685 TM Achieve Efficacy Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2258979	2012, GF-2685 TM Axial Efficacy Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2258980	2012, GF-2685 TM Everest Efficacy Summary v2, DACO: 10.2.3.3(B)
2258981	2012, GF-2685 TM Horizon Efficacy Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2258982	2012, GF-2685 TM Puma Efficacy Summary v2, DACO: 10.2.3.3(B)
2258983	2012, GF-2685 TM Refine SG Efficacy Summary v6, DACO: 10.2.3.3(B)
2258984	2012, GF-2685 TM Traxos Efficacy Summary v2, DACO: 10.2.3.3(B)
2258985	2012, GF-2685 NSAE Summary v7, DACO: 10.3.2(A)
2258987	2012, GF-2685 TM Achieve NSAE Summary v4, DACO: 10.3.2(A)
2258988	2012, GF-2685 TM Axial NSAE Summary v3, DACO: 10.3.2(A)
2258989	2012, GF-2685 TM Everest NSAE Summary v2, DACO: 10.3.2(A)
2258990	2012, GF-2685 TM Horizon NSAE Summary v4, DACO: 10.3.2(A)
2258991	2012, GF-2685 TM Puma Super NSAE Summary v2, DACO: 10.3.2(A)

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2258992	2012, GF-2685 TM Refine SG NSAE Summary v4, DACO: 10.3.2(A)
2258993	2012, GF-2685 TM Traxos NSAE Summary v2, DACO: 10.3.2(A)
2258994	2012, XDE-729 Rotational NSAE v7, DACO: 10.3.4
2298736	2012, Rainfastness XDE-729 formulations, GF-2685 or GF-2687 in combination with Turbocharge and GF-2688 compared to a commercial formula, DACO: 10.6,IIIA 6.5
2225446	2012, DAS Cover Letter, GF-2687, DACO: 0.8
2225447	2012, TM1 IIIA6.1.2 GF-2687+Axial Eff Summary v5, DACO: 10.2.3.1
2225448	2012, TM1 IIIA6.2.1 GF-2687+Axial Phyto Summary Table v3, DACO: 10.3.2
2225449	2012, TM2 IIIA6.1.2 GF-2687+Curtail M Eff Summary Table v4, DACO: 10.2.3.1
2225451	2012, TM2 IIIA6.2.1 GF-2687+Curtail M Phyto Summary Table v4, DACO: 10.3.2
2225452	2012, TM3 IIIA6.1.2 GF-2687+Everest Eff Summary Table v2, DACO: 10.2.3.1
2225454	2012, TM3 IIIA6.2.1 GF-2687+Everest Phyto Summary Table v2, DACO: 10.3.2
2225455	2012, TM4 IIIA6.1.2 GF-2687+MCPA Eff Summary Table v4, DACO: 10.2.3.1
2225456	2012, TM4 IIIA6.2.1 GF-2687+MCPA Phyto Summary Table v4, DACO: 10.3.2
2225458	2012, TM5 IIIA6.2.1 GF-2687+Simplicity Phyto Summary Table v3, DACO: 10.3.2
2225459	2012, TM5 IIIA6.2.1 GF-2687+Simplicity Phyto Summary Table v310.3.2, DACO: 10.3.2
2225460	2012, IIIA6.1.2 GF-2687 Eff Summary Table v11, DACO: 10.2.3.1
2225461	2012, IIIA6.1.4_6.2.1 GF-2687 Phyto_Yield Summary v15, DACO: 10.3.2
2226234	2012, IIIA6.1.2_6.1.4_6.2.1 GF-2687 Master Trial Report, DACO: 10.2.3.3,IIIA 6.1.2
2226240	2012, IIIA6.1.2 GF-2687 Eff Summary, DACO: 10.2.3.3,IIIA 6.1.2
2229678	2012, Document M-III (Tier 2) SECTION 7: Efficacy Data and Information Canada, DACO: 12.7, Document M
2259004	2012, GF-2687 Efficacy: GF-2687 Eff Summary v8 (30 Trials), DACO: 10.2.3.3(B)
2259006	2012, GF-2687 Efficacy: GF-2687+Axial Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2259008	2012, GF-2687 Efficacy: GF-2687+Curtail M Eff Summary v4, DACO: 10.2.3.3(B)
2259010	2012, GF-2687 Efficacy: GF-2687+Everest Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2259011	2012, GF-2687 Efficacy: GF-2687+MCPA Eff Summary v7, DACO: 10.2.3.3(B)
2259012	2012, GF-2687 Efficacy: GF-2687+Simplicity Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2259013	2012, GF-2687 Phyto Summary v7 (42 Trials), DACO: 10.3.2(A)
2259014	2012, GF-2687+Axial Phyto Summary v3, DACO: 10.3.2(A)
2259015	2012, GF-2687+Curtail Phyto Summary v4, DACO: 10.3.2(A)
2259016	2012, GF-2687+Everest Phyto Summary v3, DACO: 10.3.2(A)
2259017	2012, GF-2687+MCPA Phyto Summary v4, DACO: 10.3.2(A)
2259018	2012, GF-2687+Symplicity Phyto Summary v3, DACO: 10.3.2(A)
2225392	2012, DAS Cover Letter, GF-2688, DACO: 0.8
2225393	2012, IIIA6.1.2 GF-2688 Eff Summary Table, DACO: 10.2.3.1
2225394	2012, IIIA6.1.4_6.2.1 GF-2688 Phyto Summary Table v1, DACO: 10.3.2
2225395	2012, IIIA6.1.2 GF-2688+Achieve Eff Summary Table v1, DACO: 10.2.3.1
2225396	2012, IIIA6.1.2 GF-2688+Axial Eff Summary Table v3, DACO: 10.2.3.1
2225397	2012, IIIA6.1.2 GF-2688+Curtail M Eff Summary Table v1, DACO: 10.2.3.1
2225398	2012, IIIA6.1.2 GF-2688+Everest Eff Summary Table v1, DACO: 10.2.3.1
2225399	2012, IIIA6.1.2 GF-2688+Horizon Eff Summary Table v1, DACO: 10.2.3.1
2225400	2012, IIIA6.1.2 GF-2688+MCPA Eff Summary Table v1, DACO: 10.2.3.1
2225401	2012, IIIA6.1.2 GF-2688+Puma Eff Summary Table v1, DACO: 10.2.3.1
2225402	2012, IIIA6.1.2 GF-2688+Traxos Eff Summary Table v1, DACO: 10.2.3.1
2225403	2012, IIIA6.2.1 GF-2688+Achieve Phyto Summary Table v1, DACO: 10.3.2
2225404	2012, IIIA6.2.1 GF-2688+Axial Phyto Summary Table v1, DACO: 10.3.2
2225405	2012, IIIA6.2.1 GF-2688+Curtail M Phyto Summary Table v1, DACO: 10.3.2
2225406	2012, IIIA6.2.1 GF-2688+Everest Phyto Summary Table v1, DACO: 10.3.2
2225407	2012, IIIA6.2.1 GF-2688+Horizon Phyto Summary Table v1, DACO: 10.3.2
2225408	2012, IIIA6.2.1 GF-2688+MCPA Phyto Summary Table v1, DACO: 10.3.2
2225409	2012, IIIA6.2.1 GF-2688+Puma Phyto Summary Table v1, DACO: 10.3.2
2225410	2012, IIIA6.2.1 GF-2688+Traxos Phyto Summary Table v1, DACO: 10.3.2
2226293	2012, IIIA 6.2.1_6.1.4_6.2.1 Master Trial Reports, DACO: 10.2.3.3,IIIA 6.1.2 CBI
2229691	2012, Document M-III (Tier 2) SECTION 7: Efficacy Data and Information Canada, DACO: 12.7, Document M
2259035	2012, Efficacy: GF-2688 Efficacy Summary v3 (44 Trials), DACO: 10.2.3.3(B)
2259036	2012, Efficacy: GF-2688+Everest Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2259037	2012, Efficacy: GF-2688+Puma Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2259038	2012, Efficacy: GF-2688+Achieve Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2259039	2012, Efficacy: GF-2688+Axial Eff Summary v2, DACO: 10.2.3.3(B)
2259040	2012, Efficacy: GF-2688+Curtail M Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2259041	2012, Efficacy: GF-2688+Horizon M Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2259042	2012, Efficacy: GF-2688+MCPA Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2259043	2012, Efficacy: GF-2688+Traxos Eff Summary v3, DACO: 10.2.3.3(B)
2259044	2012, NSAE: GF-2688 Phyto Summary v3 (45 Trials), DACO: 10.3.2(A)
2259045	2012, NSAE: GF-2688 Achieve Phyto Summary v2, DACO: 10.3.2(A)
2259046	2012, NSAE: GF-2688 Axial Phyto Summary v2, DACO: 10.3.2(A)
2259047	2012, NSAE: GF-2688 Curtail M Phyto Summary v2, DACO: 10.3.2(A)
2259048	2012, NSAE: GF-2688 Everest Phyto Summary v2, DACO: 10.3.2(A)
2259049	2012, NSAE: GF-2688 Horizon Phyto Summary v2, DACO: 10.3.2(A)

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2259050	2012, NSAE: GF-2688 MCPA Phyto Summary v2, DACO: 10.3.2(A)
2259051	2012, NSAE: GF-2688 Puma Phyto Summary v2, DACO: 10.3.2(A)
2259052	2012, NSAE: GF-2688 Traxos Phyto Summary v2, DACO: 10.3.2(A)
2279902	2012, OECD Document J for GF-2688, DACO: 0.8.11,0.8.12, Document J
2280324	2013, 130211 Cover Letter-Response to Completeness Check Deficiencies, DACO: 0.8 (OECD)
2306254	2013, 130509 CL-DAS Response to PMRA Request for Additional Data on GF-2688, Sub No. 2012-3873, DACO: 0.8 (OECD)
2306255	2011, Cage-side observation data - GF-2688 LLNA, DACO: 4.6.6,IIIA 7.1.6